

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
4. Januar 2001 (04.01.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/00183 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 45/06, A61P 9/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/05410

(22) Internationales Anmeldedatum:
13. Juni 2000 (13.06.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 29 065.2 25. Juni 1999 (25.06.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GRÜTZMANN, Rudi [DE/DE]; Helsinkistr. 20, D-42657 Solingen (DE). MÜLLER, Ulrich [DE/DE]; Neuer Triebel 91, D-42111 Wuppertal (DE). BISCHOFF, Hilmar [DE/DE]; Am Rohm 78, D-42113 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 10. Mai 2001

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: COMBINATION OF MTP INHIBITORS AND HMG-CoA REDUCTASE INHIBITORS AND THE USE THEREOF IN MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: KOMBINATION VON MTP-INHIBITOREN UND HMG-CoA-REDUKTASE-INHIBITOREN UND IHRE VERWENDUNG IN ARZNEIMITTELN

(57) Abstract: The invention relates to the use of a combination consisting of at least one selected MTP inhibitor (constituent A) and at least one HMG-CoA reductase inhibitor (constituent B) for fighting cardiovascular diseases. The invention also relates to medicaments containing this combination and to the production thereof.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Kombination aus mindestens einem ausgewählten MTP-Inhibitor (Komponente A) und einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor (Komponente B) zur Bekämpfung von Herz-Kreislauf-erkrankungen, Arzneimittel enthaltend diese Kombination und ihre Herstellung.

WO 01/00183 A3

4A 33846

X

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PO 00/05410

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K45/06 A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 23593 A (PFIZER) 4 June 1998 (1998-06-04) claims 1,33-41,44,47	1-4
A	WO 98 50028 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB) 12 November 1998 (1998-11-12) claims 1,4,16,17,22 page 1, line 5-13	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 January 2001

Date of mailing of the international search report

12/01/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Peeters, J

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Small patent family members

International Application No

PCT 00/05410

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9823593	A	04-06-1998	AP 804 A	28-01-2000
			AU 716151 B	17-02-2000
			AU 4634797 A	22-06-1998
			BG 103434 A	31-07-2000
			BR 9714364 A	21-03-2000
			CN 1238764 A	15-12-1999
			EP 0944602 A	29-09-1999
			HR 970642 A	31-10-1998
			JP 2000505810 T	16-05-2000
			NO 992525 A	26-05-1999
			US 6121283 A	19-09-2000
			ZA 9710641 A	26-05-1999
WO 9850028	A	12-11-1998	AU 7155998 A	27-11-1998
			EP 1024804 A	09-08-2000

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/JP 00/05410

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K45/06 A61P9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 98 23593 A (PFIZER) 4. Juni 1998 (1998-06-04) Ansprüche 1,33-41,44,47	1-4
A	WO 98 50028 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB) 12. November 1998 (1998-11-12) Ansprüche 1,4,16,17,22 Seite 1, Zeile 5-13	1-4

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. Januar 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

12/01/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Peeters, J

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung... die zu den Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PC 00/05410

Im Recherchenbericht angeführtes Patentd kum nt	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9823593 A	04-06-1998	AP 804 A	28-01-2000
		AU 716151 B	17-02-2000
		AU 4634797 A	22-06-1998
		BG 103434 A	31-07-2000
		BR 9714364 A	21-03-2000
		CN 1238764 A	15-12-1999
		EP 0944602 A	29-09-1999
		HR 970642 A	31-10-1998
		JP 2000505810 T	16-05-2000
		NO 992525 A	26-05-1999
		US 6121283 A	19-09-2000
		ZA 9710641 A	26-05-1999
WO 9850028 A	12-11-1998	AU 7155998 A	27-11-1998
		EP 1024804 A	09-08-2000

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



not. JS

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
4. Januar 2001 (04.01.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/00183 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/05410

(22) Internationales Anmeldedatum:
13. Juni 2000 (13.06.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 29 065.2 25. Juni 1999 (25.06.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
D-51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GRÜTZMANN,
Rudi [DE/DE]; Helsinkistr. 20, D-42657 Solingen (DE).
MÜLLER, Ulrich [DE/DE]; Neuer Triebel 91, D-42111
Wuppertal (DE). BISCHOFF, Hilmar [DE/DE]; Am
Rohm 78, D-42113 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: COMBINATION OF MTP INHIBITORS AND HMG-CoA REDUCTASE INHIBITORS AND THE USE THEREOF
IN MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: KOMBINATION VON MTP-INHIBITOREN UND HMG-CoA-REDUKTASE-INHIBITOREN UND IHRE
VERWENDUNG IN ARZNEIMITTELN

(57) Abstract: The invention relates to the use of a combination consisting of at least one selected MTP inhibitor (constituent A)
and of at least one HMG-CoA reductase inhibitor (constituent B) for fighting cardiovascular diseases. The invention also relates to
medicaments containing this combination and to the production thereof.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Kombination aus mindestens einem ausgewählten MTP-In-
hibitor (Komponente A) und einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor (Komponente B) zur Bekämpfung von Herzkreislauferkrankun-
gen, Arzneimittel enthaltend diese Kombination und ihre Herstellung.



WO 01/00183 A2

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Kombination von MTP-Inhibitoren und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren und ihre Verwendung in Arzneimitteln

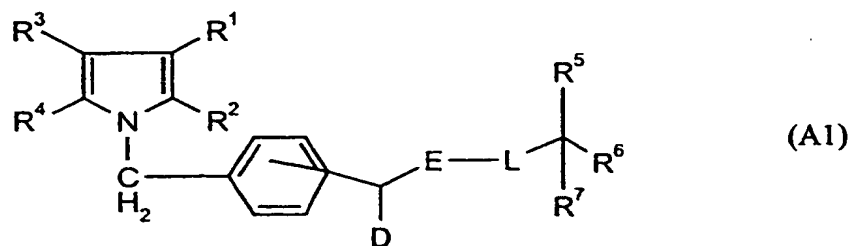
Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Kombination aus mindestens einem
5 ausgewählten MTP-Inhibitor (Komponente A) und einem HMG-CoA-Reduktase-
Inhibitor (Komponente B) zur Bekämpfung von Herz-Kreislauf-erkrankungen, Arznei-
mittel enthaltend diese Kombination und ihre Herstellung.

Die Verbindungen der Komponente A sind bereits als ApoB-Sekretionsinhibitoren in
10 den Publikationen EP 705 831, EP 779 279, EP 779 276, EP 802 198 und
EP 799 828 beschrieben. Es findet sich jedoch kein Hinweis auf eine Kombination
mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren.

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren sind eine dem Fachmann gut bekannte Klasse von
15 Lipidsenkern. Im Rahmen dieser Erfindung als HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren
bevorzugte Statine sind z.B. beschrieben in EP 325 130 oder US 5 177 080.

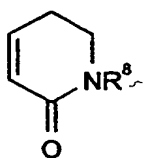
Aus PCT WO 98/31366 und WO 98/03069 sind Kombinationen von MTP-Inhibito-
ren mit anderen Cholesterol-senkenden Verbindungen bekannt. Die dort konkret ge-
20 nannten MTP-Inhibitoren unterscheiden sich jedoch eindeutig in ihrer chemischen
Struktur von den ausgewählten MTP-Inhibitoren, die in der vorliegenden Erfindung
beansprucht werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung einer Kombination min-
25 destens eines MTP-Inhibitors als Komponente A der allgemeinen Formel (A1)



in welcher

R¹ und R² unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenyl- oder Pyridylring oder einen Ring der Formel



bilden,

worin

R⁸ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R³ und R⁴ unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenylring oder einen 4- bis 8-gliedrigen Cycloalken- oder Oxocycloalken-Rest bilden,

wobei alle unter R¹/R² und R³/R⁴ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

D für Wasserstoff, Cycloalkyl mit 4 bis 12 Kohlenstoffatomen oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen steht,

E für die -CO- oder -CS-Gruppe steht,

L für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht oder für eine Gruppe der Formel -NR⁹ steht,

worin

5 R⁹ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Phenyl substituiert ist,

10 R⁵ für Phenyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht,

15 wobei die Cyclen gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Carboxy, Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
20 und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -OR¹⁰ oder -NR¹¹R¹² substituiert sind,

worin

25 R¹⁰ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

30 R¹¹ bzw. R¹² gleich oder verschieden sind und Phenyl, Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten

oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlen-

stoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-NR^{13}R^{14}$ substituiert ist,

worin

5

R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10

R^6 für Wasserstoff, Carboxy oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht,

oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxyl oder durch eine Gruppe der Formel $-O-CO-R^{15}$ substituiert ist,

15

worin

20

R^{15} Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 22 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-OR^{16}$ substituiert sind,

25

worin

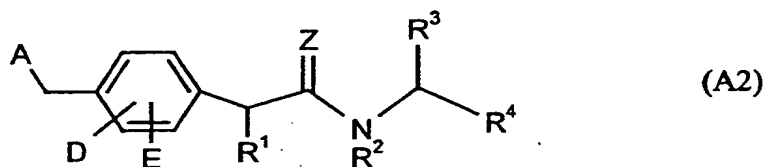
30

R^{16} Wasserstoff, Benzyl, Triphenylmethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^7 für Wasserstoff steht oder

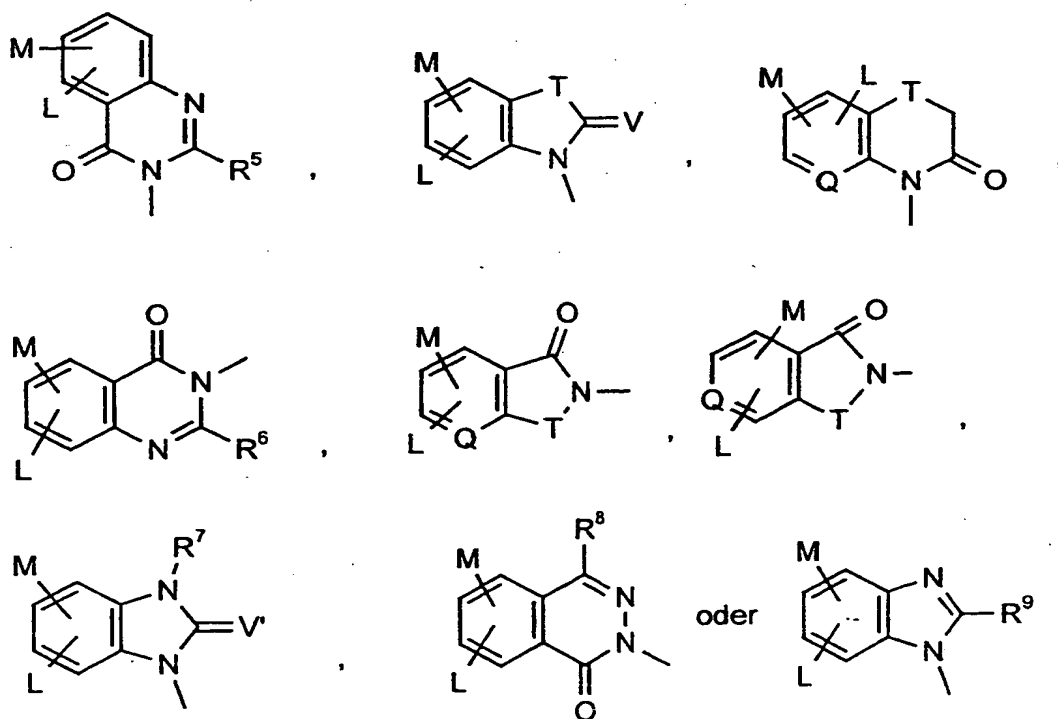
R^6 und R^7 gemeinsam für die Gruppe der Formel $=O$ stehen,

5 oder der allgemeinen Formel (A2)



in welcher

10 A für einen Rest der Formel



15

steht,

worin

L und M gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Carboxyl, Cycloalkyl mit 3 bis
6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Phenyl oder geradkettiges oder ver-
zweigtes Alkyl, Alkoxy-carbonyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6
Kohlenstoffatomen bedeuten,

Q ein Stickstoffatom oder die -CH-Gruppe bedeutet,

T eine Gruppe der Formel -SO₂ oder -CO oder
ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

V ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6
Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeuten, die gegebenenfalls
durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R⁹ Trifluormethyl, Benzyl oder einen 5- bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls
benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteratomen aus der
Reihe S, N und/oder O bedeutet, der gegebenenfalls bis zu 3-fach
gleich oder verschieden durch Halogen, Phenyl, Hydroxy oder durch
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4
Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder
eine Gruppe der Formel -S(O)_a-R¹⁰ bedeutet,

worin

a eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

- 5 R¹⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl oder Aroyl mit jeweils bis zu 10 Kohlenstoffatomen substituiert sind, die ihrerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, oder
- 10 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
- 15 D und E gleich oder verschieden sind und
 für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen,
- 20 Z für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht,
- R¹ für Cycloalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen oder
 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, oder
- 25 für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
- 30 R² für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

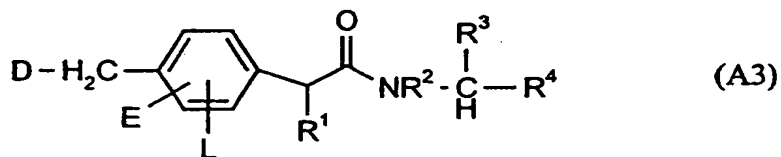
R³ für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, oder
 für Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen steht, oder
 für Phenyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit
 bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegeben-
 enfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Phenyl,
 Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit
 bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R⁴ für Wasserstoff oder für eine Gruppe der Formel -CH₂-OH oder CH₂O-CO-
 R¹¹ steht,

worin

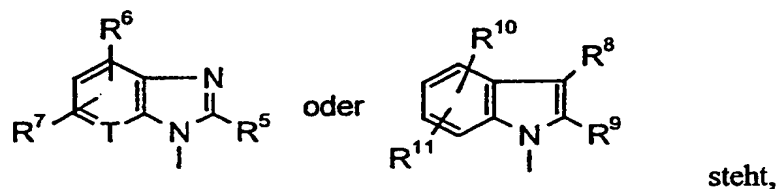
R¹¹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Cyano oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

oder der allgemeinen Formel (A3)



in welcher

D für einen Rest der Formel



worin

T ein Stickstoffatom oder die -CH-Gruppe bedeutet,

R⁶, R⁷, R¹⁰ und R¹¹ gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Trifluormethyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R⁵, R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder im Fall, dass T für ein Stickstoffatom steht, R⁵ auch Benzyl bedeuten kann,

E und L gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen,

R¹ für Cycloalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, oder

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

5 R^2 für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

R^3 für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, oder

10 für Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen steht, oder
für Phenyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Phenyl, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit
15 bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

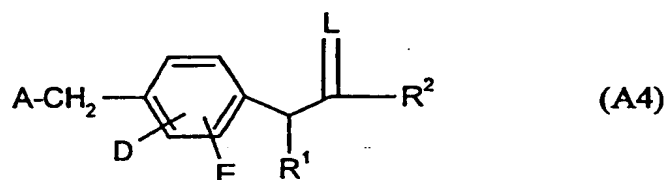
R^4 für Wasserstoff oder für eine Gruppe der Formel $-\text{CH}_2\text{-OH}$ oder $\text{CH}_2\text{O-CO-R}^{12}$ steht,

20 worin

R^{12} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Cyano oder
25 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

oder der allgemeinen Formel (A4)

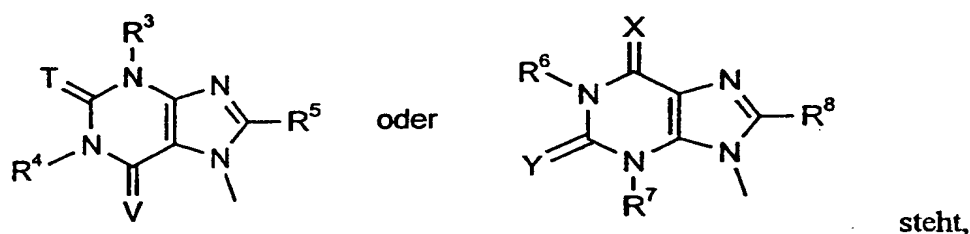
- 11 -



in welcher

A für einen Rest der Formel

5



worin

10

R^3 , R^4 , R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, die gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

15

T, V, X und Y gleich oder verschieden sind und
ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeuten,

20

R^5 und R^8 gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Halogen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, die gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoff-

25

atomen, oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen, aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert sind, wobei die Cyclen ihrerseits bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, oder durch Phenyl, Benzyl, Halogen, Hydroxy, Carboxyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, oder

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Phenyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-(CO)_a-NR^9R^{10}$ substituiert sind,

worin

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

D und E gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen,

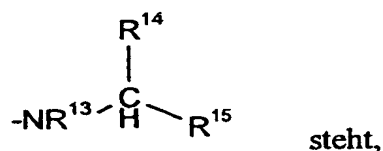
- 5 R^1 für Wasserstoff oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, oder
 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8
 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6
 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen
 10 Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O
 substituiert sind, oder
 für Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis
 zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, wobei die Ring-
 systeme gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen,
 Phenyl, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder
 15 Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder durch eine
 Gruppe der Formel $-NR^{11}R^{12}$ substituiert sind,

worin

- 20 R^{11} und R^{12} die oben angegebene Bedeutung von R^9 und R^{10} haben und
 mit dieser gleich oder verschieden sind,

L für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht,

- 25 R^2 für Mercapto, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8
 Kohlenstoffatomen oder für die Gruppe der Formel



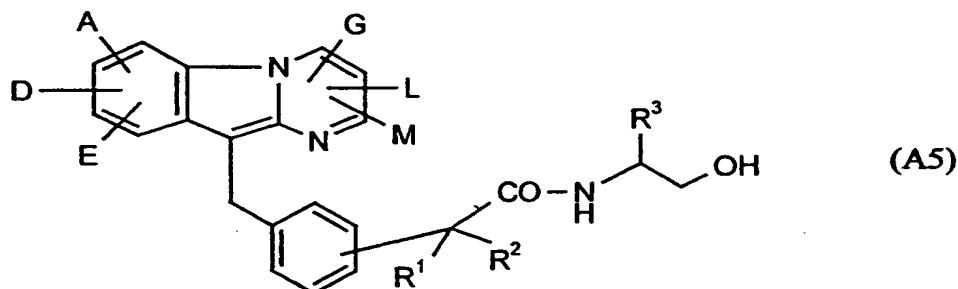
worin

R¹³ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹⁴ Wasserstoff, Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

R¹⁵ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder der allgemeinen Formel (A5)



in welcher

A, D, E, G, L und M gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

für Phenyl stehen, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist, oder

R¹ und R² gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom einen 4-8 gliedrigen Cycloalkylring bilden

und

R³ für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Carboxy, Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und/oder gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -OR⁴ oder -NR⁵R⁶ substituiert ist,

worin

R⁴ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R⁵ bzw. R⁶ gleich oder verschieden sind und Phenyl, Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

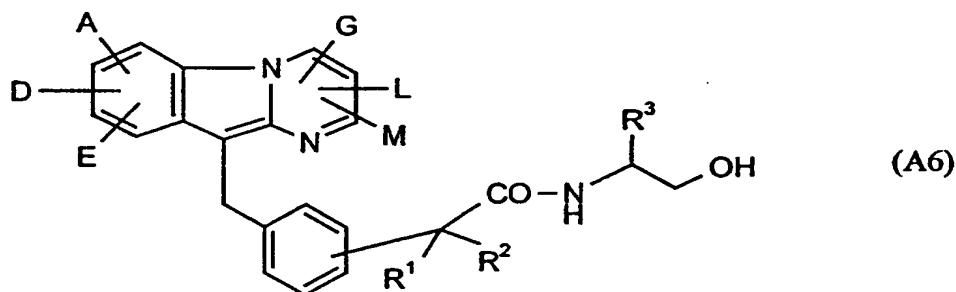
oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -NR⁷R⁸ substituiert ist,

5 worin

R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10 oder der allgemeinen Formel (A6)



15 in welcher

A, D, E, G, L und M gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

25 R¹ und R² gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen stehen, das

gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

für Phenyl stehen, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist, oder

5

R^1 und R^2 gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom einen 4-8 gliedrigen Cycloalkylring bilden

und

10

R^3 für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Carboxy, Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und/oder gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-OR^4$ oder $-NR^5R^6$ substituiert ist,

20

worin

R^4 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25

R^5 bzw. R^6 gleich oder verschieden sind und Phenyl, Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-NR^7R^8$ substituiert ist,

30

worin

R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und

5 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis
zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

gegebenenfalls in einer isomeren Form und deren Salze

10 mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren als Komponente B bei der Prophylaxe und
Behandlung von Herzkreislauferkrankungen, vorzugsweise solchen Herzkreislauf-
erkrankungen, die mit metabolischen Erkrankungen oder Defiziten assoziiert sind,
wie z.B. Störungen des Fettstoffwechsels oder des Kohlehydratstoffwechsels, wie
z.B. Diabetes.

15 Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Arzneizubereitungen enthaltend diese
Kombinationen der Komponenten A und B und ihre Herstellung.

20 Als Kombinationspartner der Komponente A sind von großem Interesse die Ver-
bindungen gemäß der allgemeinen Formel (A1), ebenfalls von besonderer Bedeutung
sind die Verbindungen der nachfolgenden Beispiele 1 bis 119, insbesondere die
Verbindungen der Beispiele 92 bis 119, ganz besonders die Verbindungen der
Beispiele 48 und 80, (2S)-2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-
ylmethyl)-phenyl]-N-(2-(1R)-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamid (Beispiel 48) und
25 (2S)-2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-
N-(2-(1R)-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamid (Beispiel 80).

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird auch die Verwendung der physiolo-
gisch unbedenklichen Salze der oben aufgeführten MTP-Inhibitoren beansprucht.
30 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind z.B.
Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfon-

säuren. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der oben aufgeführten MTP-Inhibitoren können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen, sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

Die erfindungsgemäßen MTP-Inhibitoren und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren als auch Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Diese Mischungen der Enantiomeren und Diastereomeren lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile trennen.

Die Kombinationen der ausgewählten MTP-Inhibitoren gemäß den allgemeinen Formeln (A1) – (A6) als Komponente A und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren als Komponente (B) ist neu.

Es wurde nun gefunden, dass die erfindungsgemäßen Kombinationen unerwartete wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen, insbesondere sind sie geeignet zur Prophylaxe und Behandlung von Erkrankungen des Herzkreislaufsystems, die mit Stoffwechselstörungen assoziiert sind.

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren stehen im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für alle im Stand der Technik unter diesem Begriff aufgeführten Stoffklassen. Die Abkürzung "HMG-CoA" steht hierbei für "3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A". Bevorzugt sind unter diesem Begriff Statine, wie sie beispielsweise in EP 247 633, US 5 006 530, EP 33 538, US 4346 227, EP 22 478 oder EP 114 027 beschrieben sind.

Bevorzugt seien genannt:

- 10 • Atorvastatin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Lipitor® von Parke-Davis);
- Cerivastatin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Lipobay® oder Baycol® von Bayer);
- Fluvastatin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Lescol® von Novartis);
- 15 • Lovastatin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Mevacor® von Merck);
- Pravastatin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Lipostat® von Bristol-Myers Squibb);
- Simvastatin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Zocor® von Merck);
- Itavastatin (auch „Nisvastatin“ genannt; NK-104; systematischer Name: [S-[R*,S*-(E)]]-7-[2-Cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-3-chinolinyl]-3,5-dihydroxy-6-heptensäure);
- 20 • Dalvastatin;
- Mevastatin;
- Dihydrocompactin;
- 25 • Compactin; und
- (+)-(3R,5S)-Bis-(7-(4-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methansulfonylamino)-pyrimidin-5-yl)-3,5-dihydroxy-6(E)-heptensäure.

Statine werden üblicherweise als Lactone (vgl. z.B. Lovastatin), Ester oder als Carbonsäuren bzw. als Salze der Carbonsäure (vgl. z.B. Cerivastatin-Natrium) eingesetzt.

Erfindungsgemäß können die Statine in allen geeigneten Formen eingesetzt werden, d.h. in Form der jeweiligen Salze, Hydrate, Alkoholate, Ester, Lactone und Tautomere.

5 Unter den Statinen ganz besonders bevorzugt sind Atorvastatin, Cerivastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Itavastatin, Simvastatin und (+)-(3R,5S)-Bis-(7-(4-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methansulfonylamino)-pyrimidin-5-yl)-3,5-dihydroxy-6(E)-heptensäure sowie deren jeweilige Salze, Hydrate, Alko-

10

Hierunter wiederum ganz besonders bevorzugt sind das Atorvastatin und insbesondere das Cerivastatin sowie deren jeweilige Salze, Hydrate, Alkoholate, Ester, Lactone und Tautomere.

15

Für weitere Einzelheiten zu den zuvor genannten Statinen wird verwiesen auf die Abhandlungen in *Drugs of the Future* 1994, 19(6), Seiten 537 – 541 sowie 1995, 20(6), Seite 611 sowie 1996, 21(6), Seite 642, deren jeweiliger Inhalt durch Bezugnahme im vollen Umfang eingeschlossen ist.

20

Mit Bezug auf die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren meint der Begriff „Salz“ im Sinne der vorliegenden Erfindung jeweils physiologisch unbedenkliche Salze der betreffenden Verbindungen: Dies können z.B. Salze mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein, insbesondere mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, 25 Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure oder auch Mischsalze hiervon. Es kann sich aber auch um Salze mit üblichen Basen handeln, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet 30 von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methyl-piperidin sowie Mischsalze hiervon.

Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare Statin-Salze sind das Fluindostatin (das Mononatriumsalz des Fluvastatins); das Monokaliumsalz und das Calciumsalz des Itavastatins; sowie das Calciumsalz der (+)-(3R,5S)-Bis-(7-(4-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methane-sulfonylamino)-pyrimidin-5-yl)-3,5-dihydroxy-6(E)-heptensäure („ZD 4522“ oder „S 4522“ von den Firmen Shionogi bzw. AstraZeneca). Weitere Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare Statinsalze sind die Mononatrium- und die Monokaliumsalze sowie die Calciumsalze des Cerivastatins, des Atorvastatins und des Pravastatins. Ganz besonders bevorzugt wird das Mononatriumsalz von Cerivastatin ("Cerivastatin-Natrium") eingesetzt.

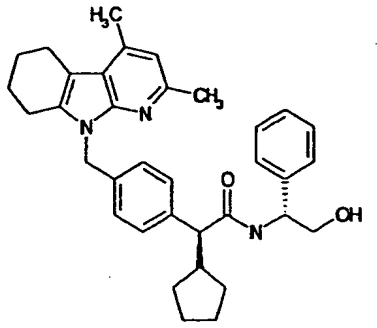
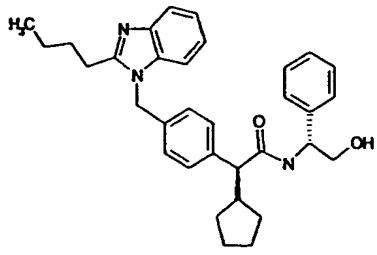
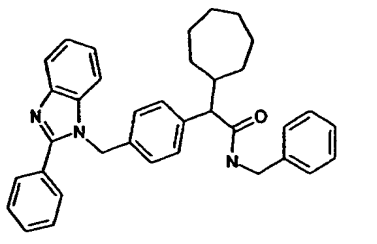
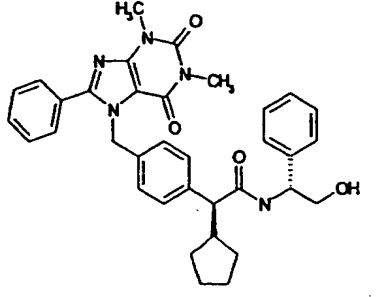
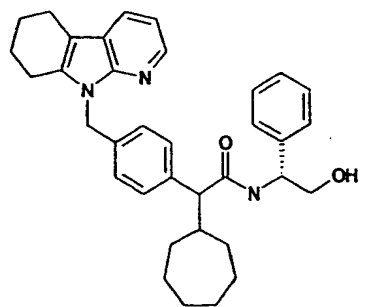
Weitere bevorzugte HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren sind beschrieben in der EP-A-0 325 130 und in der EP-A-0-491 226, beide im Namen der Bayer AG, deren Inhalt hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist. Gegenstand der EP-A-0 325 130 sind substituierte Pyridine, und in der EP-A-0-491 226 sind substituierte Pyridyl-dihydroxyheptensäurederivate und ihre Salze beschrieben, hierunter insbesondere das erfindungsgemäß besonders bevorzugte Cerivastatin (*Anspruch 6 der EP-A-0 491 226*).

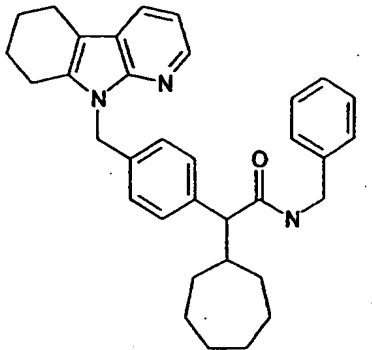
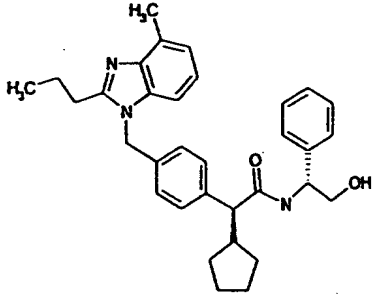
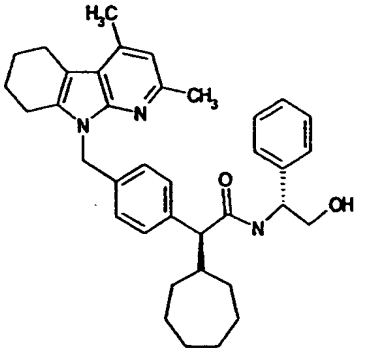
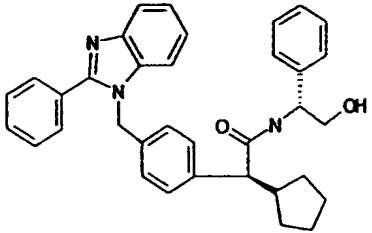
Erfindungsgemäß ebenfalls bevorzugt sind die in der WO-A-99/11263 genannten Statine, deren Offenbarung durch Bezugnahme eingeschlossen ist.

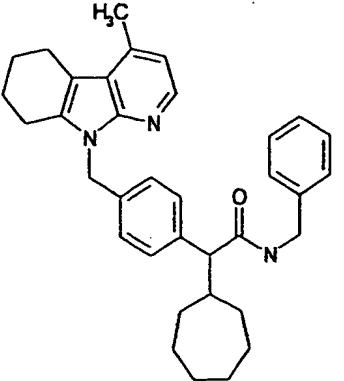
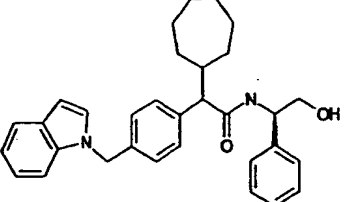
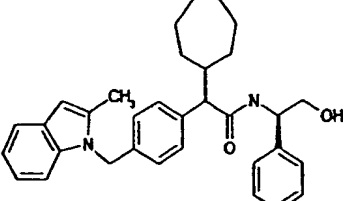
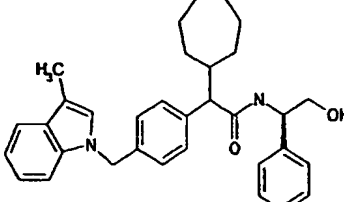
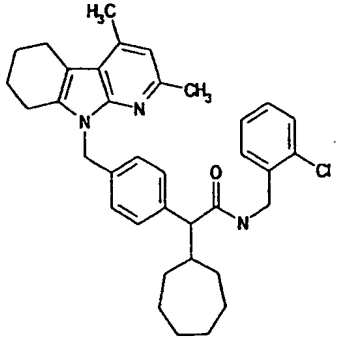
Erfindungsgemäß gleichermaßen bevorzugt sind die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, welche in der Druckschrift *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol. 5, No. 2, Seiten 437-444 (1997) genannt sind, deren Offenbarung hiermit im vollen Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist.

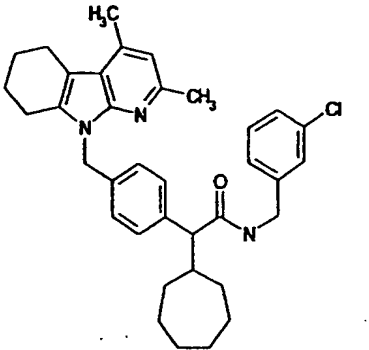
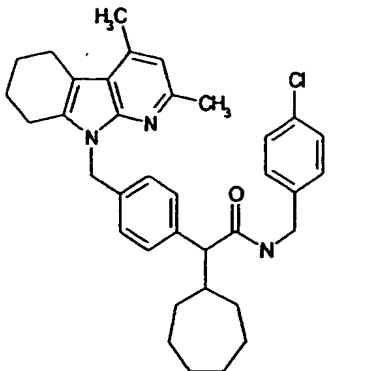
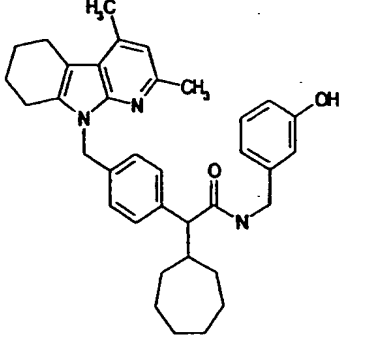
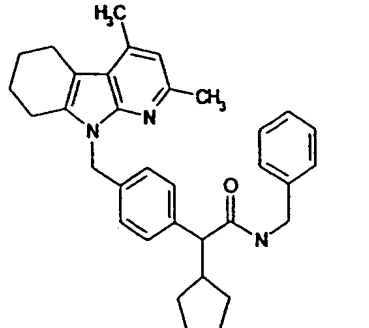
Eine weitere Übersicht über HMG-CoA-Reduktase-Hemmer ist in *Pharmazie in unserer Zeit*, 28. Jahrg., Nr. 3, Seiten 147-152 (1999) enthalten.

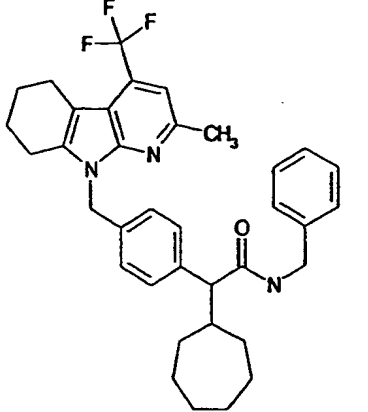
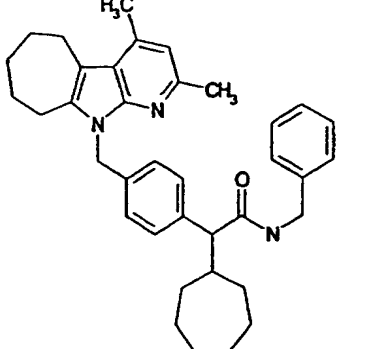
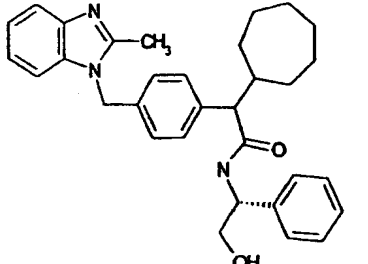
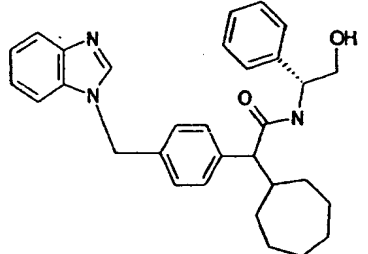
Bevorzugte MTP-Inhibitoren sind die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen:

Bsp.- Nr.	Struktur	Name
1		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
2		2-[4-(2-Butyl-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-2-cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
3		N-Benzyl-2-cycloheptyl-2-[4-(2-phenyl-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
4		2-Cyclopentyl-2-[4-(1,3-dimethyl-2,6-dioxo-8-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
5		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

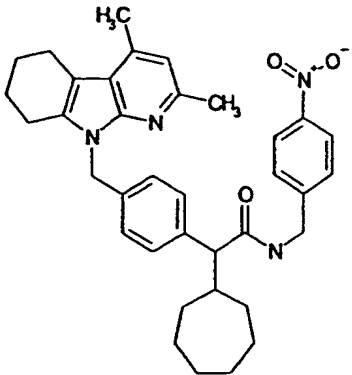
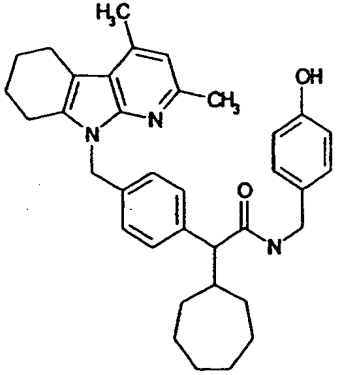
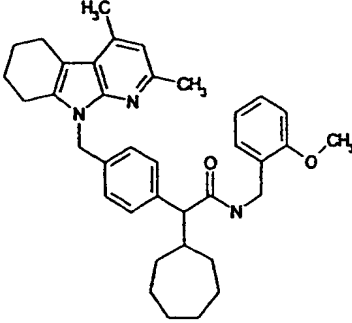
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
6		N-Benzyl-2-cycloheptyl-2-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
7		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(4-methyl-2-propyl-benzimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
8		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
9		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-phenyl-benzimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

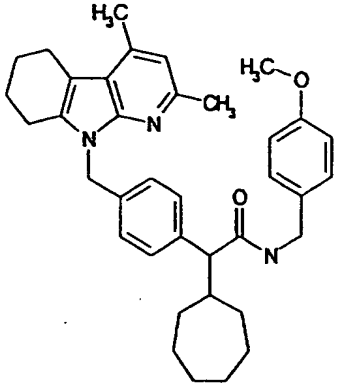
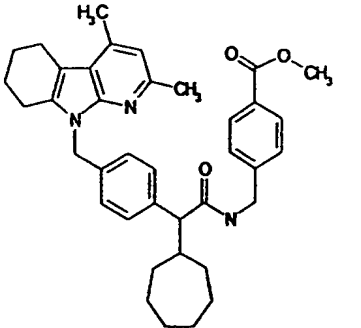
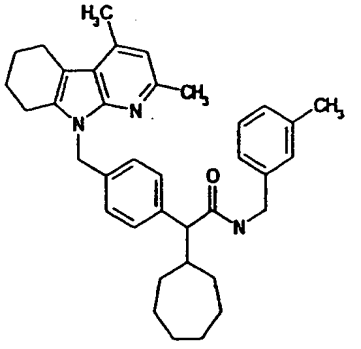
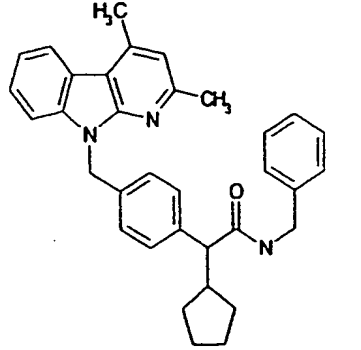
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
10		N-Benzyl-2-cycloheptyl-2-[4-(4-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
11		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-2-(4-indol-1-ylmethyl-phenyl)-acetamide
12		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-2-[4-(2-methyl-indol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
13		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-2-[4-(3-methyl-indol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
14		N-(2-Chloro-benzyl)-2-cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

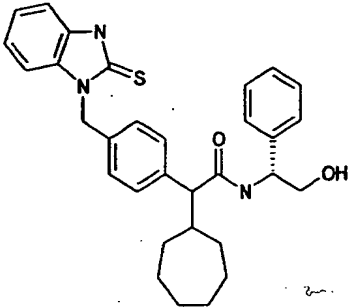
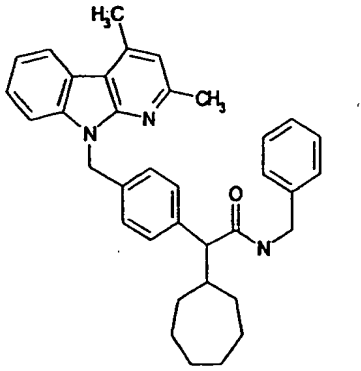
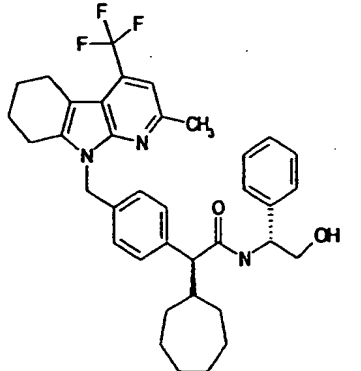
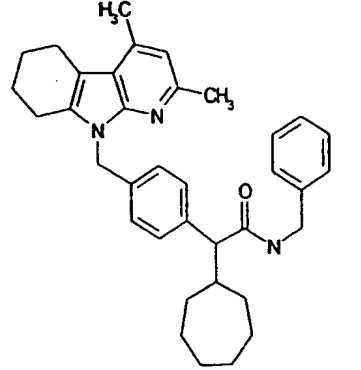
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
15		N-(3-Chloro-benzyl)-2-cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
16		N-(4-Chloro-benzyl)-2-cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
17		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(3-hydroxy-benzyl)-acetamide
18		N-Benzyl-2-cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

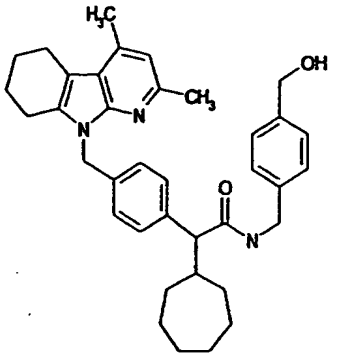
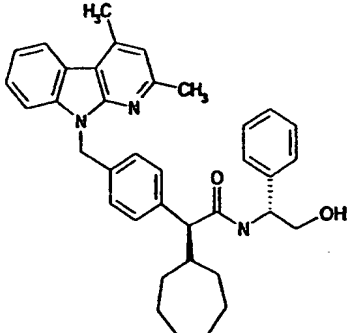
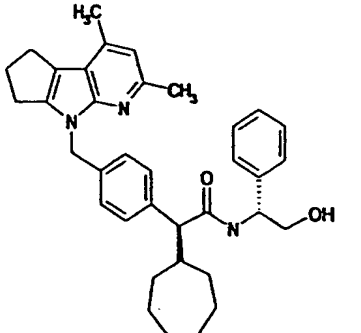
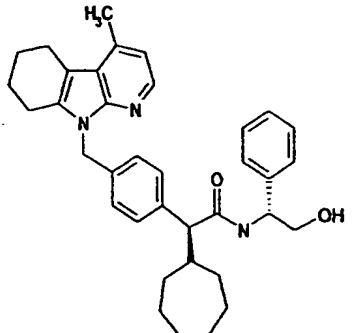
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
19		N-Benzyl-2-cycloheptyl-2-[4-(2-methyl-4-trifluoromethyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
20		N-Benzyl-2-cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,10-diazobenzo[a]azulen-10-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
21		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-2-[4-(2-methylbenzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
22		2-(4-Benzoimidazol-1-ylmethyl-phenyl)-2-cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-acetamide

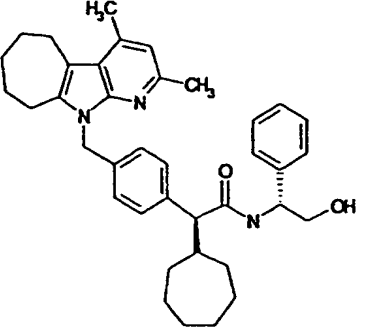
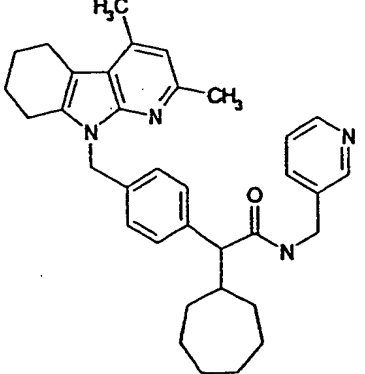
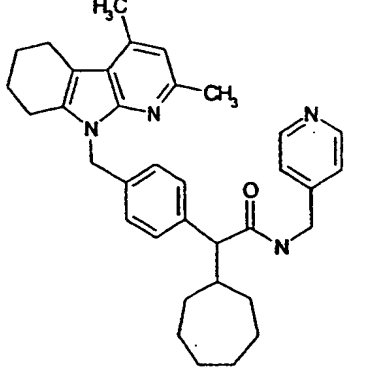
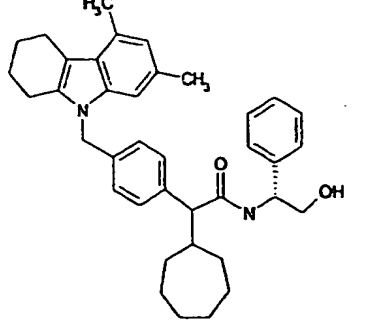
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
23		N-Benzyl-2-cycloheptyl-2-[4-(2-thiazol-4-yl-benzimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
24		N-Benzyl-2-cycloheptyl-2-[4-(2-pyridin-2-yl-benzimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
25		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-nitro-benzyl)-acetamide
26		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(3-nitro-benzyl)-acetamide

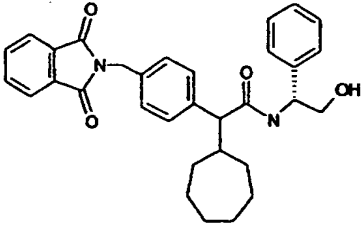
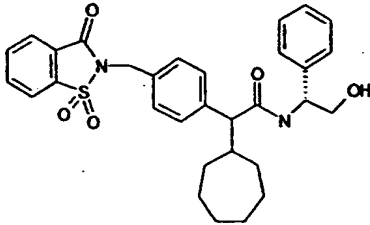
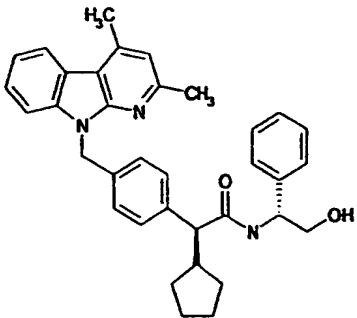
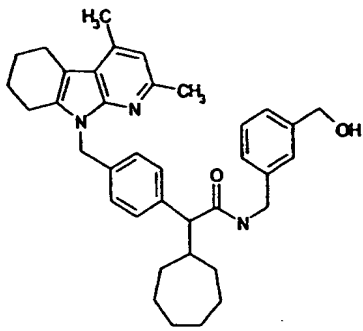
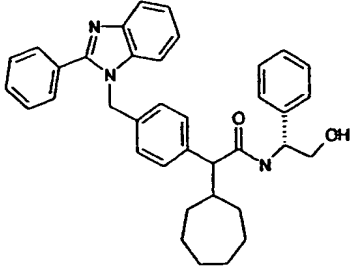
Bsp.-Nr.	Struktur	Name
27		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(4-nitro-benzyl)-acetamide
28		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(4-hydroxy-benzyl)-acetamide
29		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-methoxy-benzyl)-acetamide

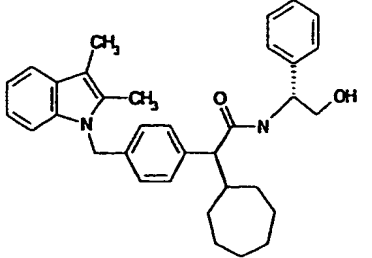
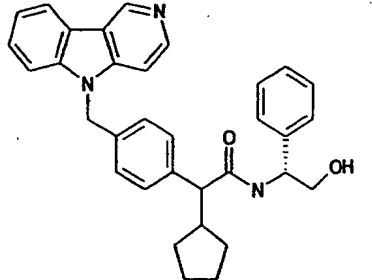
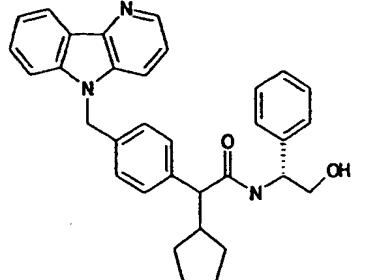
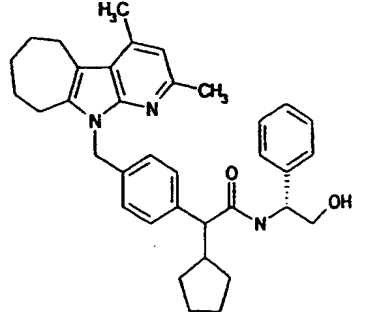
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
30		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamide
31		4-({2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetylamino}-methyl)-benzoic acid methyl ester
32		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(3-methyl-benzyl)-acetamide
33		N-Benzyl-2-cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

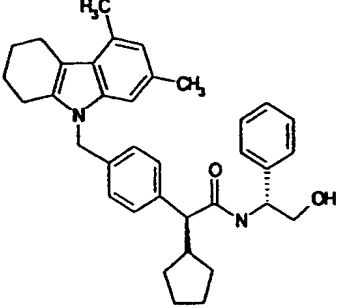
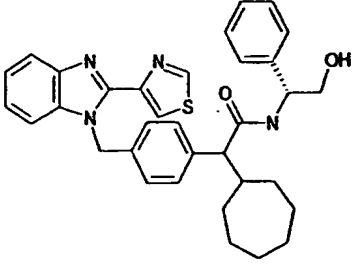
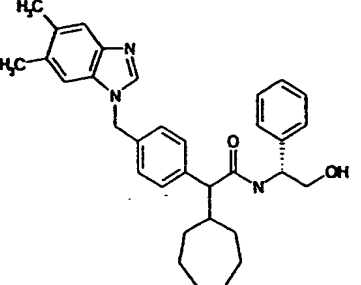
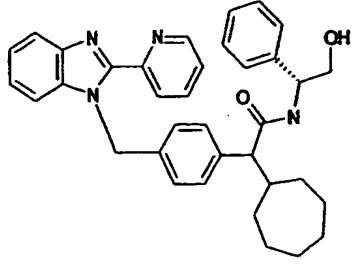
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
34		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-2-[4-(2-thioxo-2,3-dihydrobenzimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
35		N-Benzyl-2-cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethylpyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
36		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-2-[4-(2-methyl-4-trifluoromethyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
37		N-Benzyl-2-cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

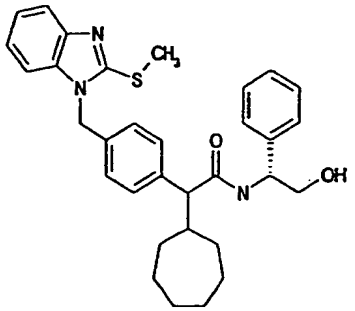
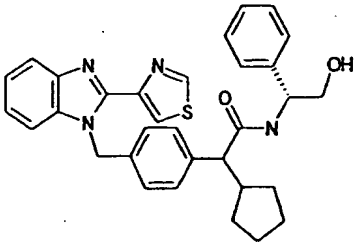
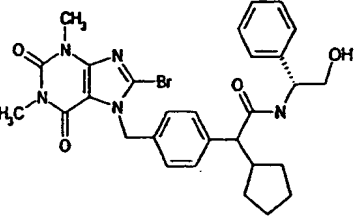
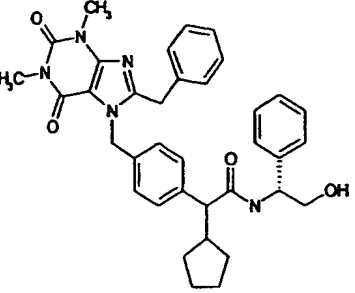
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
38		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(4-hydroxymethyl-benzyl)-acetamide
39		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
40		2-Cycloheptyl-2-[4-(4,6-dimethyl-2,3-dihydro-1H-7,8-diaza-cyclopenta[a]inden-8-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
41		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(4-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

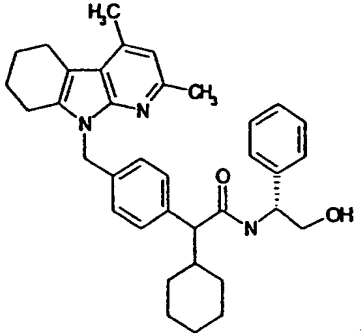
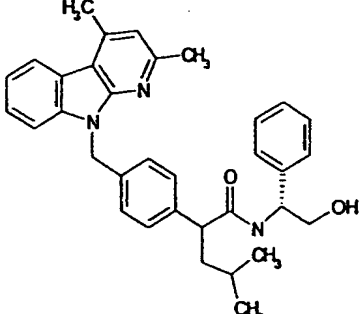
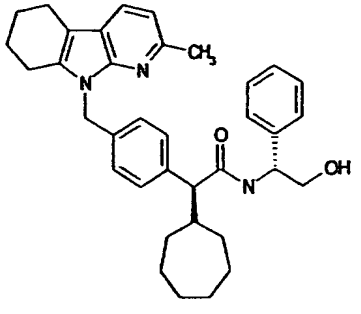
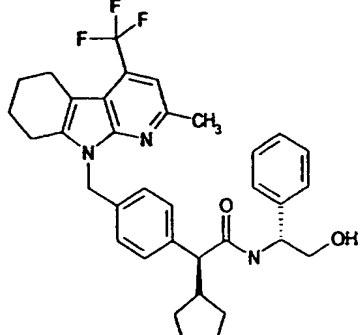
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
42		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,10-diaza-benzo[a]azulen-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
43		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-pyridin-3-ylmethyl-acetamide
44		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-pyridin-4-ylmethyl-acetamide
45		2-Cycloheptyl-2-[4-(5,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide

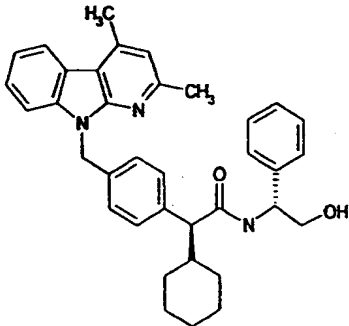
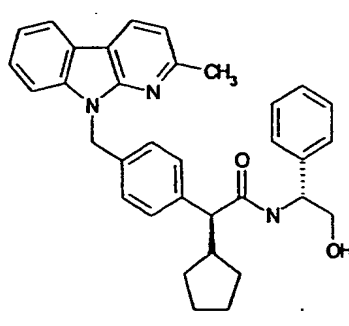
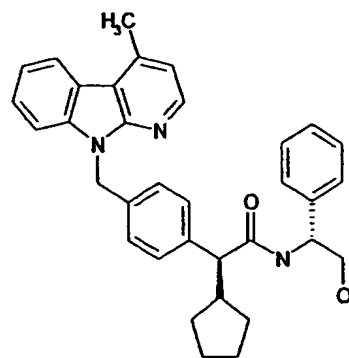
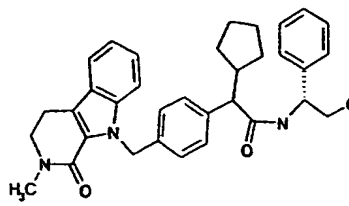
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
46		2-Cycloheptyl-2-[4-(5,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
47		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(1,1,3-trioxo-1,3-dihydro-1,6-benzo[d]isothiazol-2-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
48		(2S)-2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-(1R)-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
49		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(3-hydroxymethyl-benzyl)-acetamide
50		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-phenyl-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

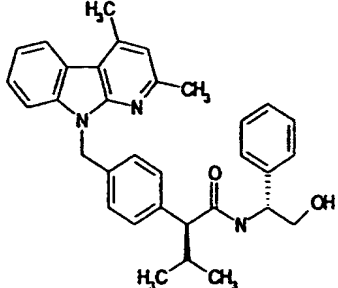
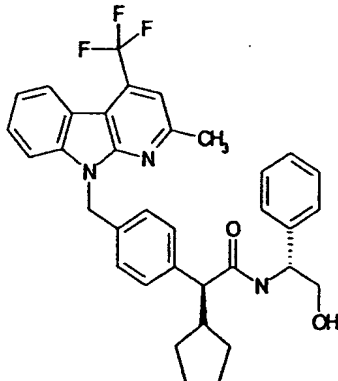
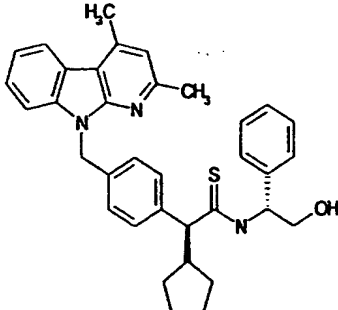
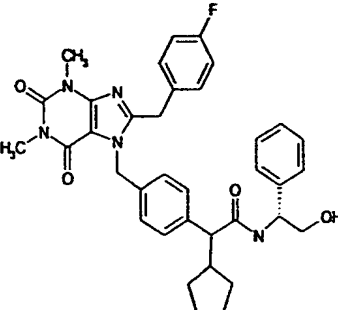
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
51		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,3-dimethyl-indol-1-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
52		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-(4-pyrido[4,3-b]indol-5-ylmethyl-phenyl)-acetamide
53		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-(4-pyrido[3,2-b]indol-5-ylmethyl-phenyl)-acetamide
54		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,10-diaza-benzo[a]azulen-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide

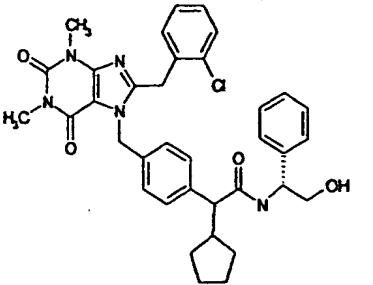
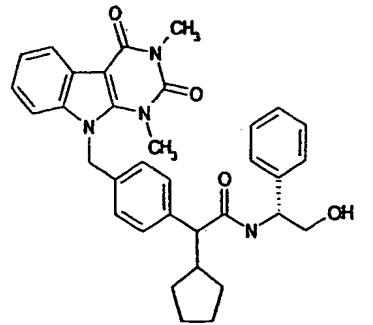
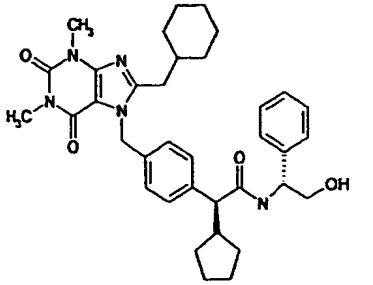
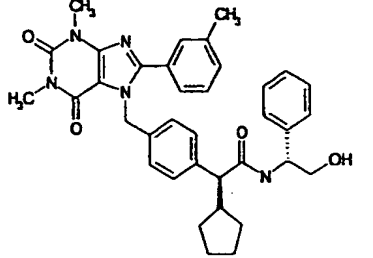
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
55		2-Cyclopentyl-2-[4-(5,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
56		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-thiazol-4-yl-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
57		2-Cycloheptyl-2-[4-(5,6-dimethyl-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
58		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-pyridin-2-yl-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

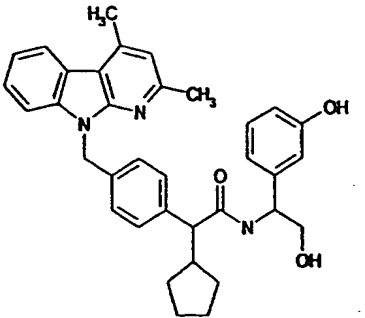
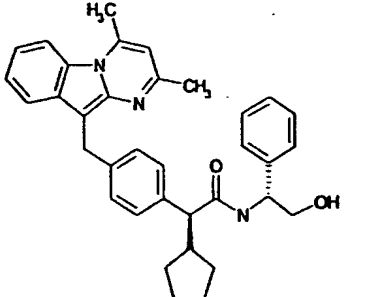
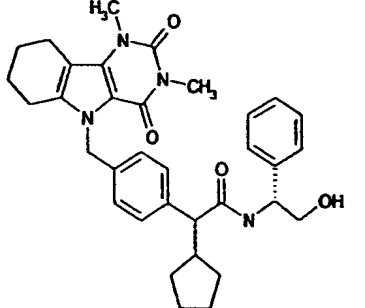
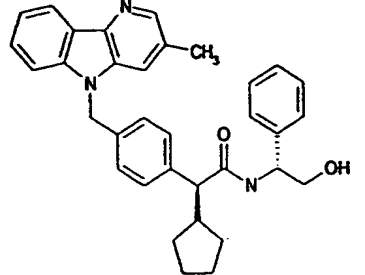
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
59		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-methylsulfanyl-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
60		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-thiazol-4-yl-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
61		2-[4-(8-Bromo-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl)-phenyl]-2-cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
62		2-[4-(8-Benzyl-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl)-phenyl]-2-cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide

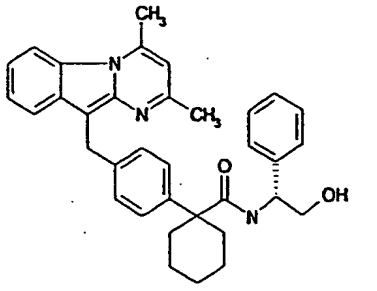
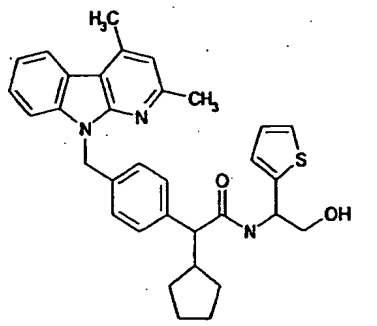
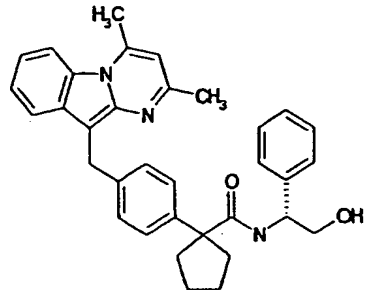
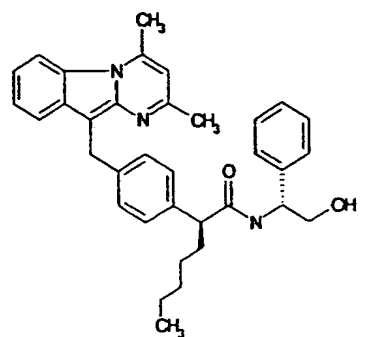
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
63		2-Cyclohexyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
64		2-[4-(2,4-Dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-4-methyl-pentanoic acid (2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amide
65		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
66		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-methyl-4-trifluoromethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

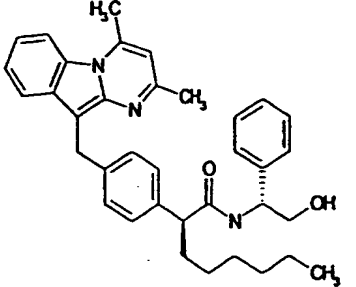
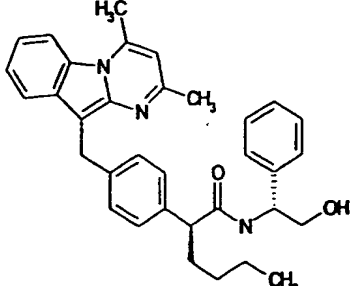
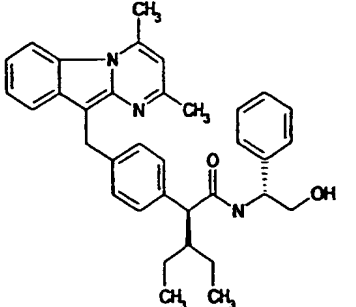
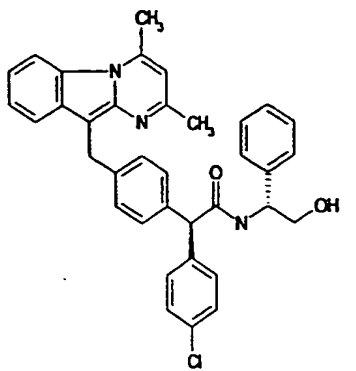
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
67		2-Cyclohexyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
68		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-methyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
69		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(4-methyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
70		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-methyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-β-carbolin-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

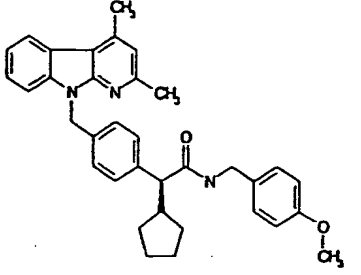
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
71		2-[4-(2,4-Dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-3-methyl-butyramide
72		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-methyl-4-trifluoromethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
73		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-thioacetamide
74		2-Cyclopentyl-2-{4-[8-(4-fluoro-benzyl)-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropurin-7-ylmethyl]-phenyl}-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide

Bsp.- Nr.	Struktur	Name
75		2-{4-[8-(2-Chloro-benzyl)-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl]-phenyl}-2-cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
76		2-Cyclopentyl-2-[4-(1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,3,9-triaza-fluoren-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
77		2-[4-(8-Cyclohexylmethyl-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl)-phenyl]-2-cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
78		2-Cyclopentyl-2-[4-(1,3-dimethyl-2,6-dioxo-8-m-tolyl-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide

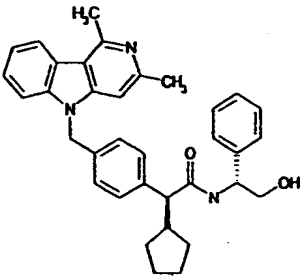
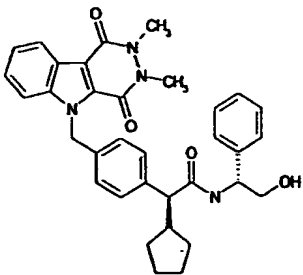
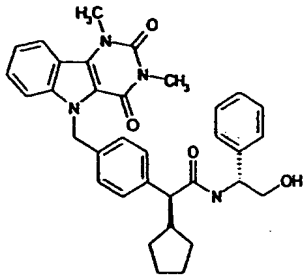
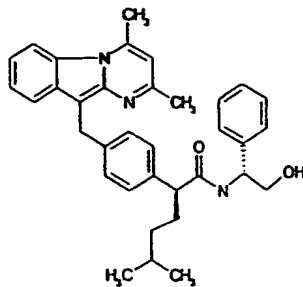
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
79		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-[2-hydroxy-1-(3-hydroxy-phenyl)-ethyl]-acetamide
80		(2S)-2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-(1R)-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
81		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-1,3-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-2,4,9-triazafuoren-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
82		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(3-methyl-pyrido[3,2-b]indol-5-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

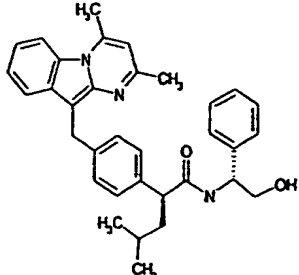
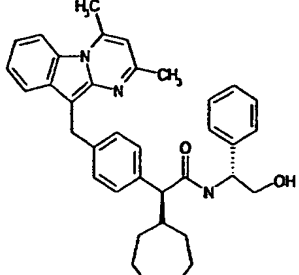
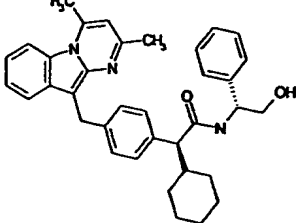
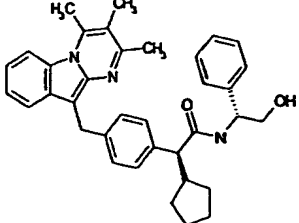
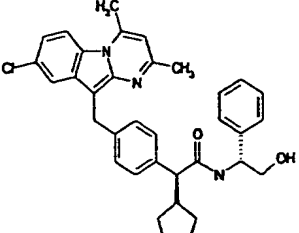
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
83		1-[4-(2,4-Dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-cyclohexanecarboxylic acid (2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amide
84		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-thiophen-2-yl-ethyl)-acetamide
85		1-[4-(2,4-Dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-cyclopentanecarboxylic acid (2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amide
86		2-[4-(2,4-Dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-heptanoic acid (2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amide

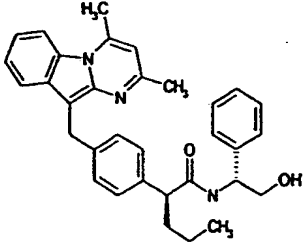
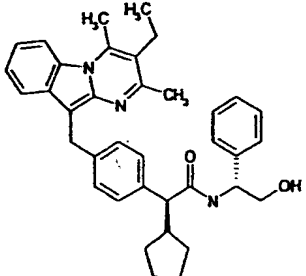
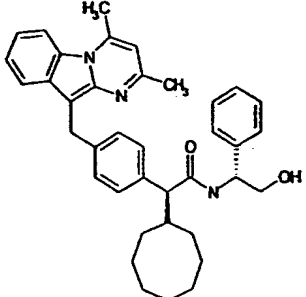
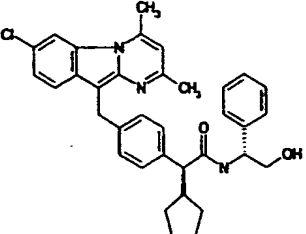
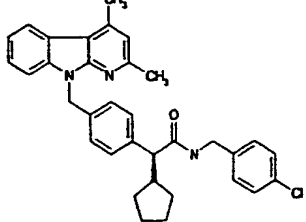
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
87		2-[4-(2,4-Dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-octanoic acid (2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amide
88		2-[4-(2,4-Dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-hexanoic acid (2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amide
89		2-[4-(2,4-Dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-3-ethyl-pentanoic acid (2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amide
90		2-(4-Chloro-phenyl)-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide

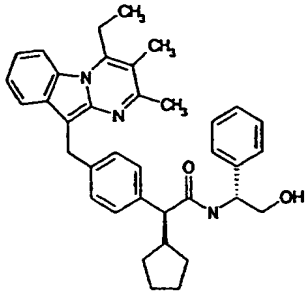
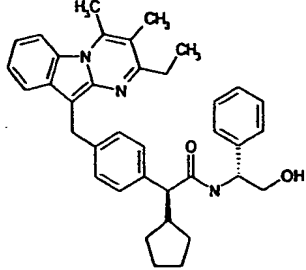
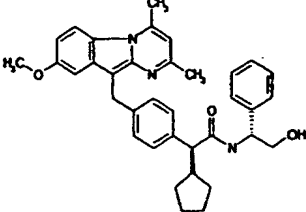
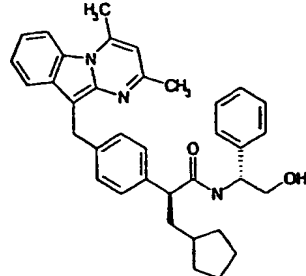
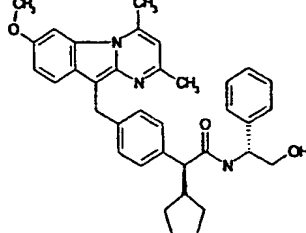
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
91		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamide

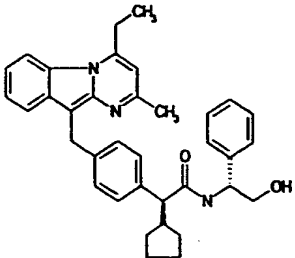
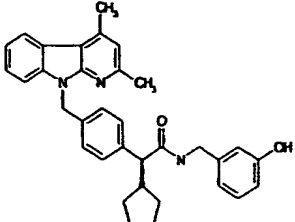
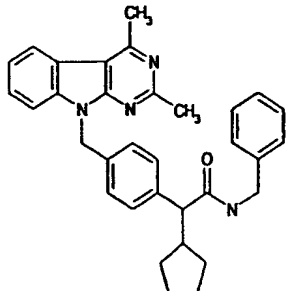
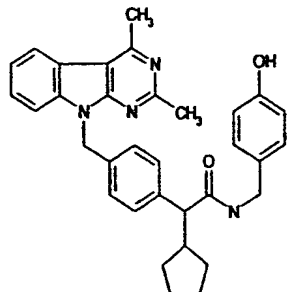
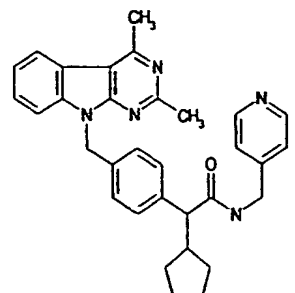
Besonders bevorzugte MTP-Inhibitoren sind die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen

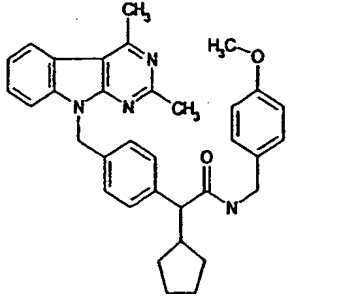
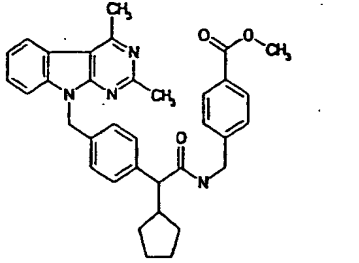
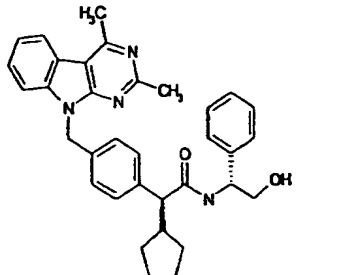
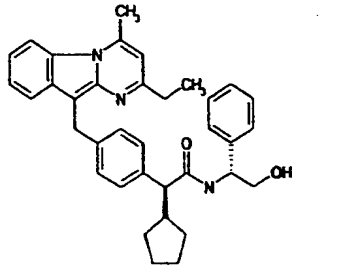
Bsp.-Nr.	Struktur	Name
92		2-Cyclopentyl-2-[4-(1,3-dimethyl-pyrido[4,3-b]indol-5-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
93		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,3-dimethyl-1,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2,3,9-triaza-fluoren-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
94		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2,4,9-triaza-fluoren-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
95		2-[4-(2,4-Dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-5-methyl-hexanoic acid (2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amide

Bsp.- Nr.	Struktur	Name
96		2-[4-(2,4-Dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-4-methyl-pentanoic acid (2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amide
97		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
98		2-Cyclohexyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
99		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2,3,4-trimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
100		2-[4-(8-Chloro-2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-2-cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide

Bsp.- Nr.	Struktur	Name
101		2-[4-(2,4-Dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-pentanoic acid (2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amide
102		2-Cyclopentyl-2-[4-(3-ethyl-2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
103		2-Cyclooctyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
104		2-[4-(7-Chloro-2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-2-cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
105		N-(4-Chloro-benzyl)-2-cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

Bsp.- Nr.	Struktur	Name
106		2-Cyclopentyl-2-[4-(4-ethyl-2,3-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
107		2-Cyclopentyl-2-[4-(2-ethyl-3,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
108		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(8-methoxy-2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
109		3-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-propionamide
110		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(7-methoxy-2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

Bsp.- Nr.	Struktur	Name
111		2-Cyclopentyl-2-[4-(4-ethyl-2-methyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
112		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(3-hydroxybenzyl)-acetamide
113		N-Benzyl-2-cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-1,3,9-triaza-fluoren-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
114		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-1,3,9-triaza-fluoren-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(4-hydroxybenzyl)-acetamide
115		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-1,3,9-triaza-fluoren-9-ylmethyl)-phenyl]-N-pyridin-4-ylmethyl-acetamide

Bsp.- Nr.	Struktur	Name
116		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-1,3,9-triaza-fluoren-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamide
117		4-({2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-1,3,9-triaza-fluoren-9-ylmethyl)-phenyl]-acetylamino}-methyl)-benzoic acid methyl ester
118		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-1,3,9-triaza-fluoren-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
119		2-Cyclopentyl-2-[4-(2-ethyl-4-methyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide

Die erfindungsgemäßen Kombinationen zeigen ein breites und vielseitiges Wirkungsspektrum. Sie können z.B. eingesetzt werden zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Arteriosklerose, Schlaganfall, Angina, Erkrankungen der Kranzgefäße des Herzens, insbesondere der arteriellen Kranzgefäße, Herzversagen, primärem und sekundärem Myokardinfarkt, krankhaften Veränderungen der Gefäßwand, Durchblutungsstörungen, Störungen der Mikrozirkulation, Proliferation glatter Muskelzellen, Fettstoffwechselstörungen mit erhöhter Konzentration von Lipoproteinen im Serum und eventuell einer Verschiebung der Lipoproteinanteile, erhöhten Serumlipiden, Hyperlipoproteinämien, Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Erhöhung sowohl des Serumcholesterins als auch der Serumtriglyceride kombiniert mit erhöhtem VLDL (very low density lipoprotein) und Erhöhung der Chylomikronen im Plasma, Insulinresistenz, IGT (impaired glucose tolerance), Diabetes, nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus (= *type 2 diabetes*), Hyperglykämie, Stoffwechselstörungen wie Störung des Lipidmetabolismus, Defizienz der sauren Lipase, Speicherkrankheiten, insbesondere Fettspeicherkrankheiten, Phytosterolämie, Bluthochdruck, Osteoporose, Fettsucht, Syndrom X, Thrombose, Pankreatitis, Verstopfung (Obstipation), Funktionsstörungen des Gehirns, zerebrovaskulärer Insuffizienz, zerebralen Durchblutungsstörungen, Apoplexie, transitorische ischämische Attacken (TIA) und Ohnmacht.

Von besonderem Interesse ist die Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die durch mehr als einen Risikofaktor beeinflusst bzw. verursacht sind wie z.B. Arteriosklerose, Erkrankungen der Kranzgefäße des Herzens, insbesondere der arteriellen Kranzgefäße, erhöhten Serumlipiden, Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Erhöhung sowohl des Serumcholesterins als auch der Serumtriglyceride kombiniert mit erhöhtem VLDL (very low density lipoprotein) bzw. LDL (low density lipoprotein) und/oder Erhöhung der Chylomikronen z.B. Chylomikronämie, im Plasma und Syndrom X.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Kombinationen zur Behandlung von sekundären Hypercholesterinämien und sekundären Hypertriglyzeridämien, die z.B.

assoziiert sind mit Apolipoprotein E-Polymorphismus (z.B. Apolipoprotein-Phänotyp E 4/4 oder E 3/4), Adipositas, Chylomikronämie und Chylomikronämie-Syndrom, Niereninsuffizienz, chronischer Niereninsuffizienz, Nephrotischem Syndrom, Diabetes mellitus Typ II sowie mit Hepatomen und Plasmazytomen.

5

Die erfindungsgemäßen Kombinationen der Komponenten A und B, insbesondere die spezielle Kombination von (2S)-2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-(1R)-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamid und Cerivastatin, erweisen sich als überraschend vorteilhaft bei der Behandlung von coronaren Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz, Störung der Hirnleistung, Apoplex, Durchblutungsstörungen und Störungen des Fettstoffwechsels. Als Beispiel seien Dyslipidämien genannt, wie sie bei Diabetikern aber auch bei Patienten, die nicht an Diabetes leiden, auftreten. Bei Verwendung der erfindungsgemäßen Kombinationen wird bei der Wirkung ein nicht zu erwartender synergistischer Effekt, beispielsweise bei der Senkung der LDL (Low Density Lipoprotein)-Spiegel beobachtet. Damit können die eingesetzten Mengen der Komponenten A und B im Vergleich zur Monotherapie verringert werden.

10

15

20

Gegebenenfalls kann es zweckmäßig sein, die erfindungsgemäße Kombination von MTP-Inhibitoren und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren durch Zusatz von einer oder mehreren weiteren Komponenten zu ergänzen. Als Beispiel seien Vitamine, vorzugsweise alle fettlöslichen, insbesondere die Vitamine A und E genannt. Diese Vitamine oder andere Komponenten können einzeln oder auch gemeinsam zugesetzt werden. Als weiteres Beispiel für eine zusätzliche Komponente sei Acetylsalicylsäure genannt.

25

30

Unter "Dyslipidämie" soll hier entweder eine Hypertriglyceridämie oder eine Hypercholesterinämie, besonders aber eine gemischte Hyperlipidämie verstanden werden, d.h. ein Krankheitszustand mit erhöhtem Cholesterinspiegel (LDL und Gesamtcholesterin) und erhöhtem Triglyceridspiegel. Dies kann assoziiert sein mit einer Verminderung des HDL-(High-Density-Lipoprotein)Cholesterins im Plasma oder einem gestörten HDL-C/LDL-C-Verhältnis.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen eignen sich insbesondere auch zur Behandlung von Dyslipidämien bei Diabetikern bzw. Insulinresistenz und IGT (impaired glucose tolerance).

5

Aufgrund ihrer Wirkung auf die Serumlipidspiegel eignen sich die erfindungsgemäßen Kombinationen weiterhin besonders zur Prophylaxe und Behandlung von Arteriosklerose.

10

Weiterhin zeichnen sich die erfindungsgemäßen Kombinationen durch eine überraschend gute Verträglichkeit aus, obwohl in der Literatur Hinweise auf nachteilige Wirkungen zu finden sind, wie z.B. Warnungen vor der Kombination von Statinen mit Lipidsenkern.

15

Die erfindungsgemäßen Kombinationen werden bevorzugt in der Humanmedizin eingesetzt, eignen sich jedoch auch für die Veterinärmedizin, insbesondere zur Behandlung von Säugetieren.

20

Die Verabreichung der erfindungsgemäßen Kombinationen kann parenteral oder bevorzugt oral erfolgen.

25

Die Wirkstoffe der Komponenten A und B können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wobei es sich um flüssige oder feste Formulierungen handeln kann. Beispiele sind Tabletten, Dragees, Pillen, Kapseln, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen, Säfte.

30

Da die erfindungsgemäßen Kombinationen gut verträglich und bereits in niedrigen Dosierungen wirksam sind, lassen sich die verschiedensten Formulierungsvarianten realisieren. So besteht zum einen die Möglichkeit die Einzelkomponenten getrennt zu formulieren. In diesem Fall müssen die beiden Einzelkomponenten A und B nicht unbedingt zur gleichen Zeit eingenommen werden, vielmehr kann eine zeitlich

versetzte Einnahme zur Erreichung optimaler Effekte vorteilhaft sein. Bei einer solchen getrennten Darreichung bietet es sich an, die Formulierungen der beiden Einzelkomponenten, beispielsweise Tabletten oder Kapseln, gleichzeitig nebeneinander in einem geeigneten Primärpackmittel zu kombinieren.

5

Als weitere Formulierungsvariante für die erfindungsgemäßen Kombinationen eignen sich vorzugsweise auch fixe Kombinationen. Unter „fixe Kombination“ sollen hier solche Arzneiformen verstanden werden, in denen die beiden Komponenten gemeinsam in einem festgelegten Mengenverhältnis vorliegen. Solche fixen Kombinationen können beispielsweise als perorale Lösungen realisiert werden, bevorzugt handelt es sich jedoch um feste orale Arzneizubereitungen, z.B. Kapseln oder Tabletten.

10

Die erfindungsgemäßen Kombinationen werden bis zu 3x täglich dosiert, bevorzugt sind solche Kombinationen, die eine 1x tägliche Applikation erlauben.

15

Die erfindungsgemäßen Kombinationen enthalten vorzugsweise 0,01 bis 20 mg/kg, insbesondere 0,1 bis 5 mg/kg Wirkstoff der Komponente A sowie 0,001 bis 30 mg/kg, insbesondere 0,005 bis 10 mg/kg Wirkstoff der Komponente B jeweils bezogen auf kg Körpergewicht des Patienten bei oraler Applikation.

20

Gegebenenfalls kann es erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber den Medikamenten, der Art von deren Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgeannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

25

30

Die Wirkstoffe der Komponenten A und B sind besonders geeignet, in einer fixen Kombination in Form einer festen peroralen Darreichungsform formuliert zu werden. Es ist allgemein bekannt, dass die Einnahmезuverlässigkeit (Compliance) bei Patienten in entscheidendem Maße von den Faktoren Anzahl der Darreichungs-
5 formen pro Einnahmezeitpunkt und Größe und Gewicht der (festen peroralen) Arzneiform abhängig ist. Daher sollte sowohl die Anzahl der verschiedenen getrennt einzunehmenden Arzneimittel so gering wie möglich sein (Vorteil einer fixen Kombination), als auch die Größe und das Gewicht einer festen peroralen Darreichungsform so klein wie möglich sein bei voller therapeutischer Wirkstärke, um
10 die Einnahme für den Patienten so angenehm wie möglich zu gestalten. Damit lassen sich fixe Kombinationen in Form von festen peroralen Arzneiformulierungen mit minimaler Größe und minimalem Gewicht realisieren. Die erfindungsgemäßen fixen Kombinationen bieten demnach eine höchstmögliche Patienten Compliance und verbessern dadurch die Sicherheit und Zuverlässigkeit einer Therapie entscheidend.

15 Durch Kombination der beiden Komponenten A und B und Modifizierung der Zusammensetzung bzw. der Funktionalität lässt sich die Wirkstofffreisetzung steuern. Beispielsweise lässt sich durch verzögerte Wirkstofffreisetzung (Retardierung) einer Komponente die oben angeführte zeitliche Entkopplung des
20 Wirkeintritts auch in Fixkombinationen realisieren.

Die hier angeführten festen peroralen Darreichungsformen werden hergestellt nach den allgemeinen Standardverfahren. Inhaltsstoffe sind solche, die pharmazeutisch akzeptiert und physiologisch unbedenklich sind, beispielsweise: als Füllstoffe Cellu-
25 losederivate (z.B. Mikrokristalline Cellulose), Zucker (z.B. Lactose), Zuckeralkohole (z.B. Mannitol, Sorbitol), anorganische Füllstoffe (z.B. Calciumphosphate), Bindemittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon, Gelatine, Stärke- und Cellulosederivate), sowie alle weiteren Hilfsstoffe, die zur Herstellung von Arzneiformulierungen der gewünschten Eigenschaften benötigt werden, z.B. Schmiermittel (Magnesiumstearat), z.B. Spreng-
30 mittel (z.B. quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Natriumcarboxymethylcellulose), z.B. Netzmittel (z.B. Natriumlaurylsulfat), z.B. Retardierungsmittel (z.B. Cellulose-

derivate, Polyacrylsäurederivate), z.B. Stabilisatoren, z.B. Aromen, z.B. Farbpigmente.

5 Flüssige Formulierungen werden ebenfalls nach Standardmethode mit pharmazeutisch gebräuchlichen Hilfsstoffen hergestellt und enthalten den Wirkstoff bzw. die beiden Wirkstoffe entweder gelöst oder suspendiert. Typische Applikationsvolumen dieser Arzneizubereitungen sind 1 bis 10 ml. Beispiele für Hilfsstoffe in diesen flüssigen Formulierungen sind: Lösungsmittel (z.B. Wasser, Alkohol, natürliche und synthetische Öle, z.B. Mittelkettige Triglyceride), Lösungsvermittler (z.B. Glycerol, 10 Glykolderivate), Netzmittel (z.B. Polysorbat, Natriumlaurylsulfat), sowie weitere Hilfsstoffe, die zur Herstellung von Arzneiformulierungen der gewünschten Eigenschaften benötigt werden, z.B. viskositätserhöhende Mittel, z.B. pH-Wert-Korrekturen, z.B. Süßstoffe und Aromen, z.B. Antioxidantien, z.B. Stabilisatoren, z.B. Konservierungsmittel.

15 Hauptbestandteile der Hüllen von Kapselformulierungen sind beispielsweise Gelatine oder Hydroxypropylmethylcellulose.

20 Pharmazeutische Hilfsstoffe, wie sie dem Fachmann geläufig sind, sind beispielsweise auch in folgendem Handbuch beschrieben: "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Wade, A. & Weller, P.J., American Pharmaceutical Association, Washington, 2nd edition 1994.

25 **Beispiel**

Die Veränderungen der Serumtriglyceride von Hunden in % nach 6 und 10 Tagen oraler Behandlung mit 0.03 mg Cerivastatin/kg oder 4 mg/kg Körpergewicht (KG) der Verbindung gemäß Beispiel 48 oder mit der Kombination der beiden Wirkstoffe 30 in dieser Dosierung wurden untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1

Gruppe	Hunde (n)	Tag 6	Tag 10
Kontrolle	5	-14	-3
Cerivastatin 0.03 mg/kg KG	4	-10	-6
Bsp. 48 4 mg/kg KG	4	-15	-7
Cerivastatin 0.03 mg/kg + Bsp.48 4mg/kg	5	-36	-31

Die Daten wurden im einzelnen wie folgt bestimmt:

5

Die Serumtriglyzerid-senkende Wirkung der Substanzen wurde an Hunden beiderlei Geschlechts (Beagle, Züchter: Marshall Farms, Inc. North Rose NY, USA) geprüft. Die Hunde (9 weibliche und 9 männliche) wurden randomisiert den Gruppen zugeordnet, wobei darauf geachtet wurde, die Geschlechter gleichmäßig den Gruppen zuzuordnen.

10

Kontrollgruppe: 3 männliche und 2 weibliche Hunde

Cerivastatin-Gruppe: 2 männliche und 2 weibliche Hunde

Bsp. 48-Gruppe: 2 männliche und 2 weibliche Hunde

15

Kombinations-Gruppe (Cerivastatin + Bsp. 48): 3 weibliche und 2 männliche Hunde

Die Körpergewichte der Hunde betrugen bei Versuchsbeginn 8,3 bis 12,7 kg. Zur Applikation wurden die Substanzen mit Dosenfutter (Top Dog, Sniff, Soest, Germany) in einem Applikationsvolumen von 10 g/kg KG gemischt.

20

- 1) Die Kontrolltiere (n=5) erhielten die entsprechende Menge Dosenfutter ohne Substanzen
- 2) Bsp. 48 (n=4) wurde als Copräzipitat (20 mg/kg KG entsprechend einer Wirkstoffdosis von 4 mg/kg KG) mit dem Dosenfutter gemischt.
- 5 3) Cerivastatin (n=4) wurde in einer Dosis von 0,03 mg/kg KG verabreicht. Dazu wurde Cerivastatin in einem Applikationsvolumen von 0,1 ml Wasser/kg KG gelöst und die entsprechende Menge mit dem Dosenfutter gemischt.
- 4) In der Kombination (n=5) wurden beide Substanzen entsprechend einer Dosis von 0,03 mg Cerivastatin/kg KG und 4 mg Bsp. 48/kg KG in das Dosenfutter
10 gemischt und den Tieren verabreicht.

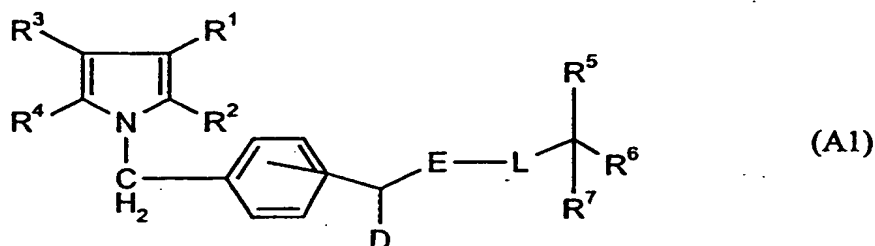
Die Hunde erhielten die Substanzen einmal täglich am Vormittag, anschließend erhielten die Tiere eine Haltungsdiät Hund (Sniff HD-H, Soest, Germany) ad libitum.

- 15 Zur Triglyzeridbestimmung wurde den Tieren Blut aus der V. jugularis entnommen. Die Blutentnahmen erfolgten direkt vor der ersten Substanzapplikation um 09.00 Uhr (vormittags), am Tag 6 nach Behandlungsbeginn 23 Stunden nach der Substanzapplikation und am Tag 10 nach Behandlungsbeginn 23 Stunden nach der letzten Behandlung. Das Blut wurde in heparinisierten Monovetten LH
20 aufgenommen und zentrifugiert. Die Triglyzeride im Plasma wurden enzymatisch mit einem handelsüblichen Testkit (Boehringer Mannheim, Germany) an einem EPOS-Analyzer (Eppendorf Gerätebau, Netheler und Hinz, Hamburg, Germany) bestimmt.

- 25 Berechnet wurden die individuellen Differenzen der Plasmatriglyzeridkonzentrationen nach Behandlung zu den entsprechenden Vorwerten vor der ersten Substanzapplikation, diese wurden gemittelt und als prozentuale Änderung vom Vorwert angegeben.

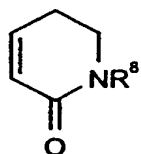
Patentansprüche

1. Verwendung einer Kombination aus mindestens einem MTP-Inhibitors als Komponente A der allgemeinen Formel (A1)



in welcher

10 R^1 und R^2 unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenyl- oder Pyridylring oder einen Ring der Formel



bilden,

worin

15 R^8 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20 R^3 und R^4 unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenylring oder einen 4- bis 8-gliedrigen Cycloalken- oder Oxocycloalken-Rest bilden,

wobei alle unter R^1/R^2 und R^3/R^4 aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Koh-

lenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

5

D für Wasserstoff, Cycloalkyl mit 4 bis 12 Kohlenstoffatomen oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen steht,

10

E für die -CO- oder -CS-Gruppe steht,

L für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht oder für eine Gruppe der Formel -NR⁹ steht,

15

worin

R⁹ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Phenyl substituiert ist,

20

R⁵ für Phenyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht,

25

wobei die Cyclen gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Carboxy, Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes

30

Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -
OR¹⁰ oder -NR¹¹R¹² substituiert sind,

worin

R¹⁰ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder
Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹¹ bzw. R¹² gleich oder verschieden sind und Phenyl, Wasserstoff
oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlen-
stoffatomen bedeuten

oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlen-
stoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch eine Gruppe
der Formel -NR¹³R¹⁴ substituiert ist,

worin

R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff
oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8
Kohlenstoffatomen bedeuten,

R⁶ für Wasserstoff, Carboxy oder für geradkettiges oder verzweigtes
Alkoxycarbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht,
oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlen-
stoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxyl oder durch eine
Gruppe der Formel -O-CO-R¹⁵ substituiert ist,

worin

R¹⁵ Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 22 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -OR¹⁶ substituiert sind,

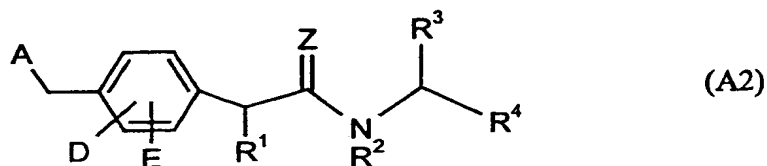
worin

R¹⁶ Wasserstoff, Benzyl, Triphenylmethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R⁷ für Wasserstoff steht oder

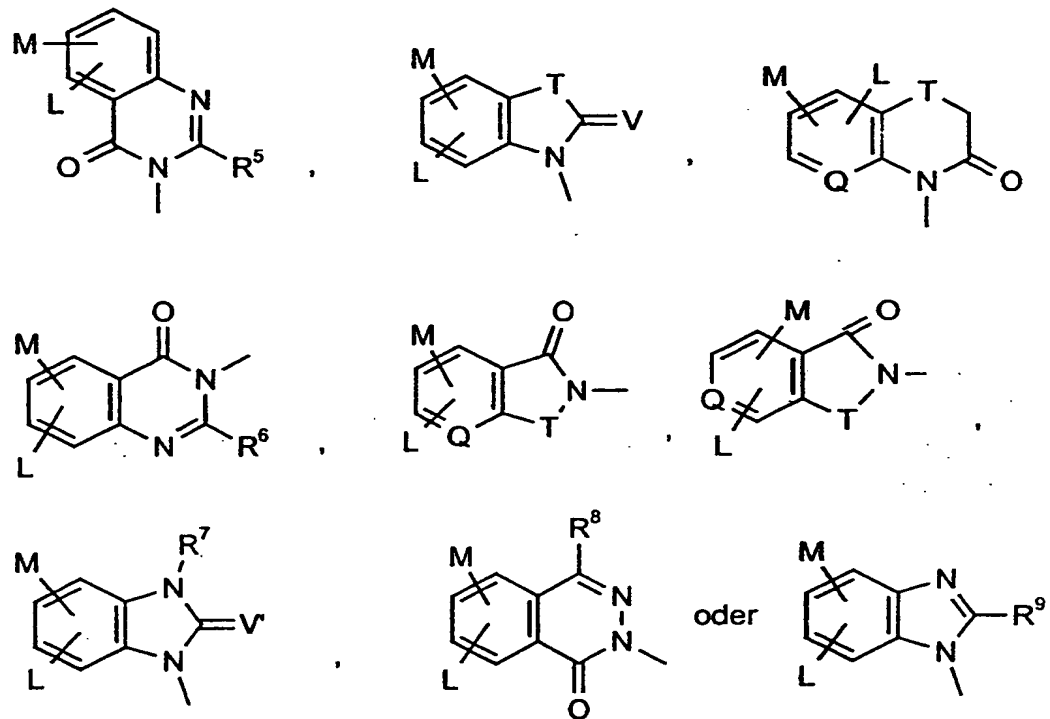
R⁶ und R⁷ gemeinsam für die Gruppe der Formel =O stehen,

oder der allgemeinen Formel (A2)



in welcher

A für einen Rest der Formel



5

steht,

worin

10

L und M gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Carboxyl, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxycarbonyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

15

Q ein Stickstoffatom oder die -CH-Gruppe bedeutet,

T eine Gruppe der Formel -SO₂ oder -CO oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

20

V ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeuten, die gegebenenfalls durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R⁹ Trifluormethyl, Benzyl oder einen 5- bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteratomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Phenyl, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder eine Gruppe der Formel -S(O)_a-R¹⁰ bedeutet,

worin

a eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R¹⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl oder Aroyl mit jeweils bis zu 10 Kohlenstoffatomen substituiert sind, die ihrerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, oder

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

D und E gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen,

Z für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht,

R¹ für Cycloalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

R² für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

R³ für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, oder für Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen steht, oder für Phenyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Phenyl, Hydroxy oder durch geradkettiges oder ver-

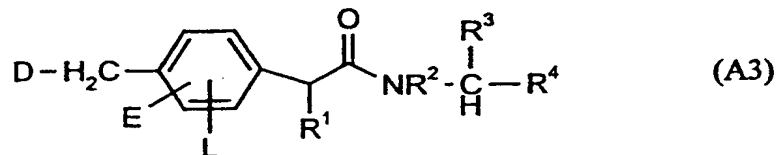
zweigtes Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R^4 für Wasserstoff oder für eine Gruppe der Formel $-CH_2-OH$ oder $CH_2O-CO-R^{11}$ steht,

worin

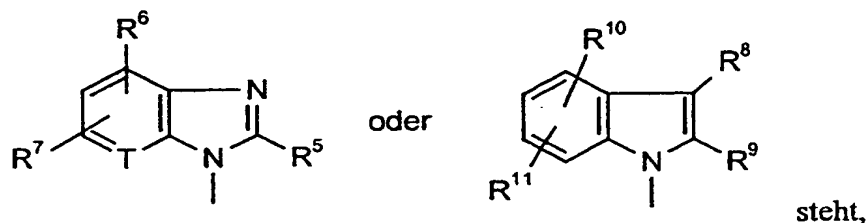
R^{11} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Cyano oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

oder der allgemeinen Formel (A3)



in welcher

D für einen Rest der Formel



worin

T ein Stickstoffatom oder die $-CH$ -Gruppe bedeutet,

R⁶, R⁷, R¹⁰ und R¹¹ gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Trifluormethyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R⁵, R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder im Fall, dass T für ein Stickstoffatom steht, R⁵ auch Benzyl bedeuten kann,

E und L gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen,

R¹ für Cycloalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen oder

für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, oder

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

R² für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

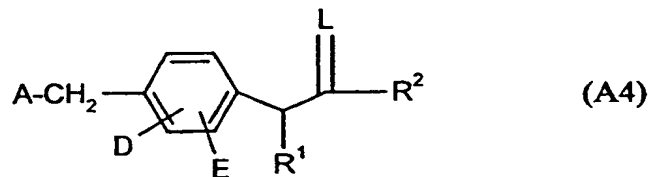
R³ für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, oder
 für Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen steht, oder
 für Phenyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Phenyl, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R⁴ für Wasserstoff oder für eine Gruppe der Formel -CH₂-OH oder CH₂O-CO-R¹² steht,

worin

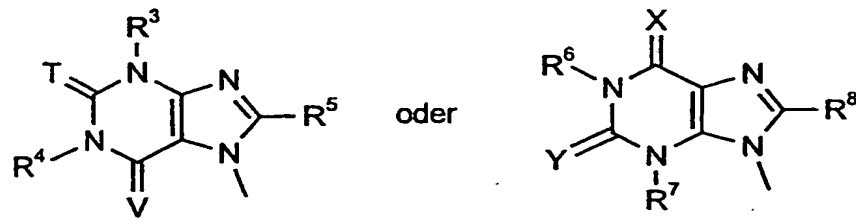
R¹² Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Cyano oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

oder der allgemeinen Formel (A4)



in welcher

A für einen Rest der Formel



steht,

worin

R^3 , R^4 , R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, die gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

T, V, X und Y gleich oder verschieden sind und

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeuten,

R^5 und R^8 gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Halogen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, die gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen, aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert sind, wobei die Cyclen ihrerseits bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu

3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, oder durch Phenyl, Benzyl, Halogen, Hydroxy, Carboxyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, oder

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Phenyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-(CO)_a-NR^9R^{10}$ substituiert sind,

worin

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

D und E gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen,

R^1 für Wasserstoff oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, oder

für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sind, oder

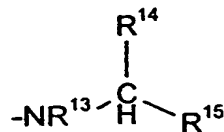
für Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Phenyl, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^{11}R^{12}$ substituiert sind,

worin

R^{11} und R^{12} die oben angegebene Bedeutung von R^9 und R^{10} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

L für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht,

R^2 für Mercapto, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder für die Gruppe der Formel



steht,

worin

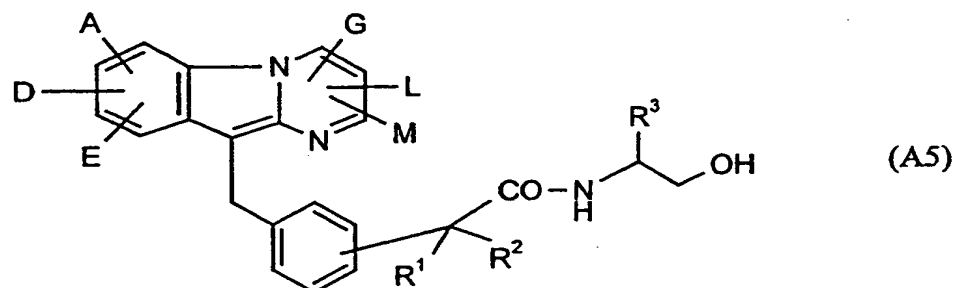
- 73 -

R¹³ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹⁴ Wasserstoff, Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

R¹⁵ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder der allgemeinen Formel (A5)



in welcher

A, D, E, G, L und M gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

für Phenyl stehen, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist, oder

R^1 und R^2 gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom einen 4-8 gliedrigen Cycloalkylring bilden

und

R^3 für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Carboxy, Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und/oder gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-OR^4$ oder $-NR^5R^6$ substituiert ist,

worin

R^4 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^5 bzw. R^6 gleich oder verschieden sind und Phenyl, Wasserstoff oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

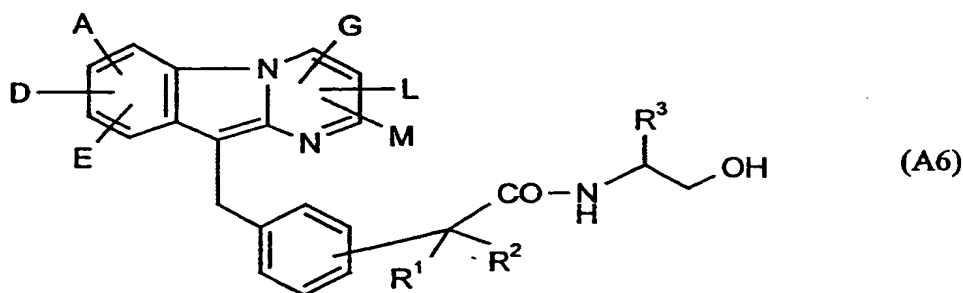
oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-NR^7R^8$ substituiert ist,

worin

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder der allgemeinen Formel (A6)



in welcher

A, D, E, G, L und M gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

für Phenyl stehen, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist, oder

R¹ und R² gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom einen 4-8 gliedrigen Cycloalkylring bilden

und

R³ für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Carboxy, Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

und/oder gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -OR⁴ oder -NR⁵R⁶ substituiert ist,

worin

R⁴ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R⁵ bzw. R⁶ gleich oder verschieden sind und Phenyl, Wasserstoff oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-NR^7R^8$ substituiert ist,

worin

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

gegebenenfalls in einer isomeren Form und deren Salze

mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren als Komponente B zur Herstellung von Arzneimitteln für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Herz-Kreislauf-erkrankungen.

2. Verwendung einer Kombination gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Bekämpfung oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-erkrankungen, die mit metabolischen Erkrankungen oder Defiziten assoziiert sind.

3. Verwendung einer Kombination gemäß Anspruch 2 zur Bekämpfung von Arteriosklerose, Erkrankungen der Herzkranzgefäße, erhöhten Serumlipiden, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und Mischformen, die mit erhöhtem VLDL bzw. LDL und/oder erhöhten Chylomikronen kombiniert sind sowie von Syndrom X.

4. Verwendung einer Kombination gemäß Anspruch 2 zur Behandlung von sekundären Hypercholesterinämien und sekundären Hypertriglyceridämien,

die gegebenenfalls assoziiert sind mit Apolipoprotein E-Polymorphismus, Adipositas, Chylomikronämie und Chylomikronämie-Syndrom, Nierensuffizienz, chronischer Nierensuffizienz, Nephrotischem Syndrom, Diabetes mellitus Typ II sowie mit Hepatomen und Plasmazytomen.

5

5. Verwendung einer Kombination gemäß Anspruch 2 dadurch gekennzeichnet, dass sie als Komponente A eine Verbindung der allgemeinen Formel (A1) enthält.

10

6. Verwendung einer Kombination gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Komponente A eine Verbindung der Beispiele 1 – 119 enthält.

7. Verwendung einer Kombination gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Komponente A eine Verbindung der Beispiele 92 – 119 enthält.

15

8. Verwendung einer Kombination gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Komponente A eine Verbindung der Beispiele 48 oder 80 enthält.

20

9. Arzneimittel enthaltend eine Kombination aus einem MTP-Inhibitor als Komponente A und einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor als Komponente B gemäß Anspruch 1 und gegebenenfalls eine oder mehrere weitere geeignete Komponenten.

25

10. Arzneimittel gemäß Anspruch 9 dadurch gekennzeichnet, dass es als Komponente A die Wirkstoffe 2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamid oder 2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamid enthält und als Komponente B die Wirkstoffe Atorvastatin, Cerivastatin, Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Fluvastatin, Itavastatin oder ZD 4522 enthält.

30

11. Arzneimittel gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass es als Komponente A die Verbindung (2S)-2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethylpyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-(1R)-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamid enthält.

5

12. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man die Komponenten A und B mit Hilfs- und Trägerstoffen und gegebenenfalls mit weiteren Komponenten in eine geeignete Applikationsform überführt.

10

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Le A 33 846-WO Sto	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/05410	International filing date (<i>day/month/year</i>) 13 June 2000 (13.06.00)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 25 June 1999 (25.06.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/00		
Applicant BAYER AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 14 December 2000 (14.12.00)	Date of completion of this report 02 October 2001 (02.10.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

national application No.

PCT/EP00/05410

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1-59 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____ 1-12 _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 1-9, 12 (in part)

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. _____
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 1-9, 12 (in part).

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 1-9, 12(inpart)

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. _____
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 1-9, 12(inpart)

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: Box III

The international preliminary examination does not cover the parts of the claims in respect of which no international search report was established (PCT Rule 66.1(e)). The examination focuses on the parts relating to the compounds/products and compositions specified in Claims 10 and 11 and in Examples 1, 2, 4, 5, 7-9, 11-13, 21, 22, 34, 36, 39-42, 45-72, 74-90, 92-104, 106-112, 118 and 119 (as indicated in the search report), with due consideration having been given to the inventive concept underlying the application.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	10, 11; 1-9, 12 (in part)	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	10, 11; 1-9, 12 (in part)	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	10, 11; 1-9, 12 (in part)	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations**1. Reference is made to the following documents:**

D1: WO-A-98/23593 (PFIZER), 4 June 1998

D2: WO-A-98/50028 (BRISTOL-MYERS SQUIBB), 12 November 1998

2. The claimed combination of the selected MTP inhibitors according to Claims 10 and 11 and the examples cited in Box III above with a HMG-CoA reductase inhibitor known from D1 or D2 is not obvious. Documents D1 and D2 disclose combinations of HMG-CoA reductase inhibitors with other MTP inhibitors for the purpose of reducing serum lipid, cholesterol and triglyceride levels, and also describe the treatment of associated diseases such as arteriosclerosis, hypercholesterolemia, diabetes and adiposity (see D1, Claims 44-49, and D2, Claims 1, 16-18 and 22). Taking into account the restriction indicated in Box III above, the subject matter of Claims 1-12 therefore appears to be novel and inventive (PCT Article 33(2) and (3)), particularly since the claimed synergistic effect is clearly demonstrated by the examples.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VIII. Certain observations on the international application

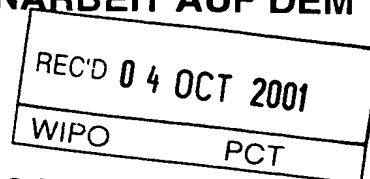
The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. As indicated in the search report, only a small number of the compounds according to Claims 1-9 and 12 meet the requirements of PCT Articles 5 and 6 relating to sufficient disclosure and adequate support in the description (see Box III above).
2. The reference to the substance ZD 4522 in Claim 10 is not clear because the chemical structure of the substance cannot be deduced from the designation given. Claims should be clear enough to obviate the need for reference to other sources of information.
3. Claim 4 cannot be considered clear because "renal sufficiency" is not something that requires treatment.
4. In Claim 1, formula (A5) and the details relating to it correspond exactly to formula (A6). The passage concerning formula (A6) therefore seems redundant.
5. Examples 113-118 are not covered by the claims (second nitrogen atom in the ring). This inconsistency between the claims and the description creates uncertainty regarding the subject matter for which protection is sought, and consequently the claims are not clear (PCT Article 6).
6. Claims 6-8 refer to the examples and do not include details of the claimed substances. The said claims therefore fail to meet the requirement of PCT Article 6 in conjunction with PCT Rule 6.3(b), according to which every independent claim must include all the technical features that are necessary for the definition of the invention.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Le A 33 846-WO Sto	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/05410	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 13/06/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 25/06/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/00		
Anmelder BAYER AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter:

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 14/12/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 02.10.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Markopoulos, E Tel. Nr. +49 89 2399 8658 

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-59 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-12 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 1-9, 12 (teilweise).

Begründung:

- ☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 1-9, 12 (teilweise) wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/05410

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	10, 11; 1-9, 12 (teilweise; s. III)
	Nein: Ansprüche	-
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	10, 11; 1-9, 12 (teilweise; s. III)
	Nein: Ansprüche	-
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	10, 11; 1-9, 12 (teilweise; s. III)
	Nein: Ansprüche	-

2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Da für Teile der vorliegenden Patentansprüche kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, sind diese Teile nicht Gegenstand der internationalen vorläufigen Prüfung (Regel 66.1(e) PCT). Die Prüfung richtet sich auf die Teile betreffend die in den Ansprüchen 10 und 11 und in den Beispielen 1, 2, 4, 5, 7-9, 11-13, 21, 22, 34, 36, 39-42, 45-72, 74-90, 92-104, 106-112, 118, 119 (wie laut Recherchenbericht) angegebenen Verbindungen/Produkte und Zusammenstellungen unter angemessener Berücksichtigung der erfinderischen Idee, die der Anmeldung zugrundeliegt.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, d r erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: WO 98 23593 A (PFIZER) 4. Juni 1998

D2: WO 98 50028 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB) 12. November 1998

2. Da die beanspruchte Kombination der ausgewählten MTP-Inhibitoren laut Anspruch 10 und 11 und den oben erwähnten Beispielen (s. Punkt III) mit einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor aus den beiden Dokumenten D1 und D2, welche Kombinationen von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren mit anderen MTP-Inhibitoren zur Senkung von Serumlipiden, Cholesterin und Triglyzeriden, und in weiterer Folge zur Behandlung von damit zusammenhängenden Erkrankungen wie beispielsweise Arteriosklerose, Hypercholesterinämie, Diabetes und Adipositas offenbaren (D1: Ansprüche 44-49; D2: Ansprüche 1, 16-18, 22), nicht ersichtlich ist, scheint der Gegenstand der Ansprüche 1-12, und zwar unter Berücksichtigung der unter Punkt III angegebenen Einschränkung, neu und erfinderisch zu sein (Art. 33(2) und (3) PCT) zudem auch der angeführte synergistische Effekt mittels Beispiel eindeutig belegt wird.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Zu Punkt VIII

Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

1. Wie schon im Recherchenbericht festgestellt wurde, erfüllt nur ein kleiner Anteil der in den Ansprüchen 1-9 und 12 angegebenen Verbindungen die Erfordernisse der Artikel 5 und 6 PCT in Bezug auf ausreichende Offenbarung bzw. Stütze durch die Beschreibung (s. auch Punkt III).
2. Anspruch 10 ist nicht klar in Bezug auf die Substanz ZD 4522, da die chemische Struktur der Substanz nicht aus der angegebenen Bezeichnung abgeleitet werden kann. Die Ansprüche sollten so klar sein, daß keine weitere Informationsquelle erforderlich ist.
3. Desweiteren kann Anspruch 4 nicht als klar erachtet werden. Nierensuffizienz bedarf keiner Behandlung.
4. In Anspruch 1 entspricht die Formel (A5) und die dazugehörigen Angaben exakt der Formel (A6), sodaß die Passage betreffend die Formel (A6) überflüssig erscheint.
5. Die Ausführungsbeispiele 113-118 fallen nicht unter die vorliegenden Ansprüche (zweites Stickstoffatom im Ring). Dieser Widerspruch zwischen den Ansprüchen und der Beschreibung führt zu Zweifeln bezüglich des Gegenstandes des Schutzbegehrens, weshalb die Ansprüche nicht klar sind (Artikel 6 PCT).
6. Da sich die unabhängigen Ansprüche 6-8 auf die Beispiele beziehen und keine Angabe bezüglich des Merkmals der beanspruchten Substanzen enthalten, entsprechen sie nicht dem Erfordernis des Artikels 6 PCT in Verbindung mit Regel 6.3 b) PCT, daß jeder unabhängige Anspruch alle technischen Merkmale enthalten muß, die für die Definition der Erfindung wesentlich sind.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE
in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 19 February 2001 (19.02.01)	
International application No. PCT/EP00/05410	Applicant's or agent's file reference Le A 33 846-WO Sto
International filing date (day/month/year) 13 June 2000 (13.06.00)	Priority date (day/month/year) 25 June 1999 (25.06.99)
Applicant GRÜTZMANN, Rudi et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
14 December 2000 (14.12.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer F. Baechler
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)